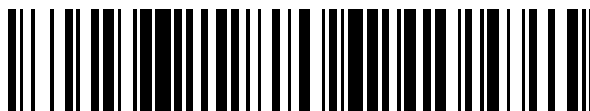


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 563**

51 Int. Cl.:

C07D 413/10 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014** **PCT/US2014/024610**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014** **WO14159657**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014** **E 14723161 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018** **EP 2970239**

54 Título: **Derivados de sulfonamida como moduladores de receptores de quimiocinas**

30 Prioridad:

12.03.2013 US 201361777371 P

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

10.04.2019

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

TAKEUCHI, JANET A.;
LI, LING;
CHOW, KEN y
IM, WHA BIN

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 708 563 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

Derivados de sulfonamida como moduladores de receptores de quimiocinas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de piridina y pirimidina nuevos y a su uso como productos farmacéuticos como moduladores de receptores de quimiocinas. La invención se refiere específicamente a tales compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria ocular en un mamífero.

10 **Antecedentes de la invención**

Las quimiocinas son un grupo de péptidos de 7 a 14 kd que desempeñan un papel importante en la organización del reclutamiento y la migración de leucocitos durante la inflamación, y representan, por tanto, una diana importante para terapias antiinflamatorias (Wells *et al.*, 2006). Actúan uniéndose a receptores acoplados a proteína G de siete dominios transmembrana, los receptores de quimiocinas. El sistema de quimiocinas es complejo, con aproximadamente 50 quimiocinas y 20 receptores de quimiocinas identificados en humanos, que a menudo actúan con redundancia, lo que dificulta la selección de antagonistas específicos (Gerard y Rollins, 2001). Las estrategias de inactivación genética han confirmado la importancia de las quimiocinas como reguladores de la función inmunitaria, pero la delección de quimiocinas específicas ha conducido solo a defectos específicos y relativamente leves en la respuesta inflamatoria, lo que enfatiza aún más la compleja redundancia del sistema. La selectividad es crucial para el uso de antagonistas de receptores de quimiocinas en enfermedades sistémicas en las que está implicado un sistema de un solo receptor de quimiocinas, tal como la aterosclerosis, donde el sistema de macrófagos/monocitos es el principal actor, con el fin de permitir un control sutil y específico sobre la función inmunitaria (Weisberg *et al.*, 2006; Fera y Diaz Gonzalez *et al.*, 2006).

Muchas afecciones oculares se caracterizan por una migración e infiltración inapropiadas de células tales como leucocitos y células endoteliales en el ojo con efectos nocivos para las estructuras oculares (Wallace *et al.*, 2004). Se han identificado quimiocinas en tales enfermedades y la regulación errónea del sistema de quimiocinas es evidente en rechazo de injerto corneal, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), enfermedades inflamatorias crónicas tales como uveítis, ojo seco, etc. Los ratones que carecen de CCR2 o MCP-1 desarrollan características de DMAE con la edad, incluyendo depósitos de drusas, neovascularización coroidea y atrofia de los fotorreceptores, que indican un papel crucial de esta quimiocina y su señalización del receptor (Amabati *et al.*, 2003). Por tanto, el inhibidor específico del receptor CCR2 podría tener un posible beneficio terapéutico en enfermedades oculares como DMAE. En cambio, diversos estudios en humanos y animales han identificado varias quimiocinas en diferentes formas de uveítis, producidas tanto por células residentes como infiltrantes, lo que sugiere fuertemente un papel prominente de estas moléculas en su patogenia. Estudios en modelos de uveítis en ratas y ratones han demostrado una regulación por incremento de proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), proteína inflamatoria de macrófagos 1 (MIP-1), RANTES, factor derivado del estroma 1 (SDF-1) que son quimiotaxinas potentes para monocitos y linfocitos T (Fang *et al.*, 2004; Keino *et al.*, 2003). Se han notificado hallazgos similares en células mononucleares de sangre periférica en pacientes con uveítis anterior aguda (UAA), la forma más común de uveítis humana (Klitgaard *et al.*, 2004). Ratones deficientes en MCP-1 y ratones deficientes en CCR5 muestran una reducción de la uveítis inducida por endotoxinas, que es el modelo animal para la UAA (Takeuchi *et al.*, 2005; Tuallion *et al.*, 2002). También se ha demostrado que el bloqueo del sistema de quimiocinas en dirección 5' con el uso de bloqueantes de NF- κ B atenúa significativamente la UAA experimental en ratas (Yang *et al.*, 2005). El bloqueo de NF- κ B da como resultado la inhibición transcripcional de múltiples quimiocinas. Dada la complejidad de la patogenia en la uveítis, es poco probable que una inhibición selectiva de un receptor de quimiocinas en monoterapia ofrezca un beneficio terapéutico. Se ha demostrado que un papel similar de múltiples quimiocinas se correlaciona con el estadio clínico de la enfermedad en retinopatía diabética y ojo seco (Meleth *et al.*, 2005; Yamagami *et al.*, 2005). En estas enfermedades oculares, el uso de un inhibidor de receptores de quimiocinas de amplio espectro que inhibe la función de una amplia variedad de quimiocinas puede ser beneficioso.

El primer inhibidor de quimiocinas de amplio espectro (BSCI) notificado se denominó péptido 3, que se derivó de la secuencia de la quimiocina humana MCP-1 y se demostró que bloqueaba la migración de monocitos en respuesta a MCP-1, MIP-1, RANTES y SDF-1 (Reckless y Grainger, 1999). Se observó que un análogo retroinverso cíclico del péptido 3, construido con D-aminoácidos en la secuencia inversa, denominado NR58-3.14.3, es un inhibidor de quimiocinas más potente (Beech *et al.*, 2001). NR58-3.14.3 se ha usado para someter a prueba las actividades antiinflamatorias en modelos animales de aterosclerosis, inflamación pulmonar, síndrome del intestino irritable, etc. (Beech *et al.*, 2001; Grainger y Reckless, 2003; Tokuyama *et al.*, 2005). Sin embargo, existen varias desventajas al usar estos BSCI como estrategia terapéutica a largo plazo. Los BSCI conocidos que son péptidos tienen una potencia relativamente baja, una farmacocinética deficiente y son inestables *in vivo*. Además, el uso sistémico de inhibidores de receptores de quimiocinas de amplio espectro podría conducir potencialmente a efectos secundarios nocivos debido a su actividad antiinflamatoria sistémica. Sin embargo, en enfermedades oculares, una aplicación local o tópica evitaría que el inhibidor de amplio espectro se absorba sistémicamente. La identificación de un inhibidor de molécula pequeña de varios receptores de quimiocinas podría ser muy útil para el tratamiento de

enfermedades inflamatorias oculares. Dados los datos indicativos del papel de múltiples quimiocinas en varias enfermedades oculares y estos resultados, se propone que el uso de inhibidores de receptores de quimiocinas de amplio espectro de molécula pequeña y grande tendrá utilidad en el tratamiento local de enfermedades inflamatorias oculares, que incluyen, pero no se limitan a, uveítis, ojo seco, retinopatía diabética, enfermedad alérgica ocular y retinopatías proliferativas. La manipulación de múltiples quimiocinas, por tanto, representa un nuevo enfoque terapéutico en el tratamiento de enfermedades oculares.

El documento WO 2008/008431 A2 divulga heteroarilsulfonamidas.

El documento WO 2009/009740 A1 divulga heteroarilpiridil y fenilbencenosulfonamidas fusionadas como moduladores de ccr-2 para el tratamiento de la inflamación.

El documento WO 2008008374 divulga inhibidores de CCR2 y métodos de uso de los mismos.

El documento WO 03/099773 divulga inhibidores de CCR9 y métodos de uso de los mismos.

El documento US 7622583 divulga heteroarilsulfonamidas como antagonistas del receptor CCR2.

El documento US 7335653 divulga bis-arilsulfonamidas como antagonistas de receptores de quimiocinas.

El documento US 2008/0293720 divulga moduladores de piridinilsulfonamida de receptores de quimiocinas.

El documento US 7393873 divulga derivados de arilsulfonamida.

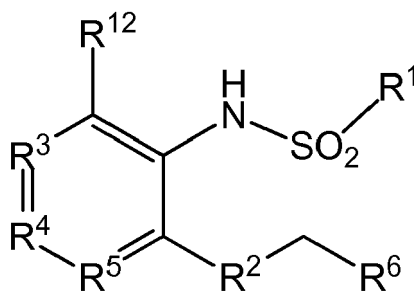
Los documentos WO 2013/130962, que es técnica anterior según el artículo 54(3) EPC, WO 2012/082566, US 2007/00337794, WO 03/099773 y WO 2007/067875 divulgan derivados de sulfonamida para su uso como moduladores de receptores de quimiocinas.

Sumario de la invención

Se ha descubierto ahora un grupo de derivados de azufre nuevos que son moduladores de receptores de quimiocinas potentes y selectivos. Como tales, los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos asociados con la modulación de receptores de quimiocinas. El término "modulador", tal como se usa en el presente documento, incluye pero no se limita a agonista, antagonista, agonista inverso, antagonista inverso, agonista parcial y antagonista parcial de receptores.

Esta invención describe compuestos de fórmula I, que tienen actividad biológica de receptores de quimiocinas. Los compuestos según la presente invención son, por tanto, de uso en medicina, por ejemplo en el tratamiento de humanos con enfermedades y afecciones que se alivian mediante la modulación de receptores de quimiocinas.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria ocular en un mamífero:



Fórmula I

en la que

R¹ es heterociclo de 3 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈ o arilo C₆₋₁₀, estando sustituidos opcionalmente estos grupos con uno o más halógenos;

R² es -S-, -S(O)- o -S(O)₂-;

R³ es CR⁷, N o N-óxido;

R^4 es CR^7 , N o N-óxido;

R^5 es CR^7 , N o N-óxido;

5

R^6 es arilo C_{6-10} no sustituido;

R^7 es H o halógeno;

10 R^{12} es H o halógeno;

con la condición de que

al menos uno de R^3 , R^4 y R^5 sea N o N-óxido, y

15

R^1 no sea benzofuran-2-ilo cuando R^3 es CR^7 , R^4 es CR^7 y R^5 es N.

Se incluyen en la invención formas estereoisoméricas, isómeros geométricos individuales, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, zwitteriones y sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I.

20

El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente o divalente de 3 a 8 átomos de carbono, derivado de un hidrocarburo cíclico saturado. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos. El cicloalquilo puede estar sustituido por halógenos.

25

El término "cicloalqueno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente o divalente de 3 a 8 átomos de carbono, derivado de un cicloalquilo saturado que tiene uno o más dobles enlaces. Los grupos cicloalqueno pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los grupos cicloalqueno pueden estar sustituidos por halógenos.

30

El término "halógeno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de cloro, bromo, flúor, yodo.

El término "heterociclo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de 3 a 10 miembros, que puede ser aromático o no aromático, saturado o no saturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O o N o S o combinaciones de al menos dos de los mismos, interrumpiendo la estructura de anillo carbocíclico. El anillo heterocíclico puede interrumpirse por un $C=O$; el heteroátomo S puede estar oxidado. Los heterociclos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los restos de anillo heterocíclico pueden ser grupos sustituidos, incluyendo halógenos.

35

El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto orgánico derivado de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono mediante la eliminación de un hidrógeno. El arilo puede estar, en algunos casos, sustituido por halógenos. El arilo puede ser monocíclico o bicíclico.

40

El término "sulfonilo", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula " $-SO_2-$ ".

45

La fórmula "H", tal como se usa en el presente documento, representa un átomo de hidrógeno.

La fórmula "O", tal como se usa en el presente documento, representa un átomo de oxígeno.

50

La fórmula "N", tal como se usa en el presente documento, representa un átomo de nitrógeno.

La fórmula "S", tal como se usa en el presente documento, representa un átomo de azufre.

55

El término "N-óxido" se representa por las fórmulas " $N=O$ " o " $^+N-O^-$ ".

Compuestos de la invención son

N-[4-(bencilsulfanil)pirimidin-5-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;

60

N-[4-(bencilsulfonil)pirimidin-5-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;

N-[4-(bencilsulfinil)pirimidin-5-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;

N-[3-(bencilsulfanil)piridin-4-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;

65

N-[3-(bencilsulfonil)piridin-4-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;

N-[3-(bencilsulfanil)-1-oxidopiridin-4-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;

N-[2-(bencilsulfanil)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida;

N-[2-(bencilsulfanil)-5-cloropiridin-3-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;

N-[2-(bencilsulfonil)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida;

N-[2-(bencilsulfonil)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida;

N-[2-(bencilsulfonil)-5-cloropiridin-3-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;

N-[2-(bencilsulfonil)-5-cloropiridin-3-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;

N-[2-(benciltio)piridin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;

N-[2-(bencilsulfonil)piridin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;

N-[2-(bencilsulfonil)piridin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida.

Algunos compuestos de fórmula I y algunos de sus productos intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, dicha notación R y S se usa en correspondencia con las normas descritas en Pure Appli. Chem. (1976), 45, 11-13.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente y presentan efectos toxicológicos no deseados mínimos o ausentes. Las "sales farmacéuticamente aceptables" según la invención incluyen formas de sal de base o ácido no tóxicas terapéuticamente activas, que los compuestos de fórmula I son capaces de formar.

La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I que se produce en su forma libre como base puede obtenerse tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similar; o un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido cítrico, ácido metilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido fórmico y similar (Handbook of Pharmaceutical Sales, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta-Zurich, 2002, 329-345).

La forma de sal de adición de base de un compuesto de fórmula I que se produce en su forma de ácido puede obtenerse tratando el ácido con una base apropiada tal como una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, amoniaco y similar; o una base orgánica tal como, por ejemplo, L-arginina, etanolamina, betaína, benzatrina, morfina y similar. (Handbook of Pharmaceutical Sales, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta-Zurich, 2002, 329-345).

Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden estar en forma de un solvato, que se incluye dentro del alcance de la presente invención. Tales solvatos incluyen, por ejemplo hidratos y alcoholatos.

Con respecto a la presente invención, la referencia a un compuesto o compuestos pretende abarcar ese compuesto en cada una de sus posibles formas isoméricas y mezclas de las mismas, a menos que se haga referencia específicamente a la forma isomérica particular.

Los compuestos según la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, se pretende que tales formas se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención están indicados para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones en las que es probable que haya un componente que implica a los receptores de quimiocinas.

Estos compuestos son útiles para el tratamiento de mamíferos, incluyendo humanos, con una variedad de afecciones y enfermedades que se alivian mediante la modulación de receptores de quimiocinas.

Las utilidades terapéuticas de los moduladores de receptores de quimiocinas incluyen afecciones y enfermedades inflamatorias de la piel que incluyen, pero no se limitan a, rosácea (dilatación de los vasos sanguíneos justo por debajo de la piel), quemaduras solares, daño solar crónico, eritemas discretos, psoriasis, dermatitis atópica, sofocos asociados con la menopausia, sofocos resultantes de dermatitis orquiectomiatópica, fotoenvejecimiento, dermatitis

seborreica, acné, dermatitis alérgica, dermatitis irritativa, telangiectasia (dilataciones de pequeños vasos sanguíneos previamente existentes) del rostro, rinofima (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular), nariz bulbosa roja, erupciones cutáneas similares al acné (pueden exudar o formar costra), sensación de ardor o escozor del rostro, ojos llorosos y enrojecidos e irritados, hiperactividad cutánea con dilatación de los vasos sanguíneos de la piel, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme menor, eritema multiforme mayor y otras enfermedades inflamatorias de la piel, queratosis actínica, queratosis arsénica, acné inflamatorio y no inflamatorio, ictiosis y otros trastornos de queratinización e hiperproliferativos de la piel, eccema, cicatrización de heridas.

Las utilidades terapéuticas de los moduladores de receptores de quimiocinas incluyen enfermedades inflamatorias oculares que incluyen, pero sin limitarse a, uveítis, afecciones degenerativas de la retina, angiogénesis, ojo seco, queratitis, enfermedades alérgicas de los ojos y afecciones que afectan a la parte posterior del ojo, tales como maculopatías y degeneración de la retina incluyendo degeneración macular asociada a la edad no exudativa, degeneración macular asociada a la edad exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía central serosa, edema macular quistoide y edema macular diabético; uveítis, retinitis y coroiditis tales como epitelopatía pigmentaria placode multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, uveítis infecciosa (sífilis, enfermedad de Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (SMPBE), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretiniana y síndrome de uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi y Harada; enfermedades vasculares/enfermedades exudativas tales como enfermedad oclusiva retiniana arterial, oclusión de la vena central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de rama venosa retiniana, cambios hipertensivos en el fondo del ojo, síndrome isquémico ocular, microaneurismas retinianos arteriales, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión de la vena hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de rama de la arteria retiniana, enfermedad de la arteria carótida (EAC), angitis de rama escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreorretinopatía exudativa familiar y enfermedad de Eales; afecciones traumáticas/quirúrgicas tales como oftalmía simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, traumatismo, afecciones provocadas por láser, afecciones provocadas por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación y retinopatía por trasplante de médula ósea; trastornos proliferativos tales como retinopatía vítea proliferativa y membranas epirretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, presunto síndrome de histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con infección por el VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por el VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por el VIH, retinitis viral, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis subaguda unilateral difusa y miasis; trastornos genéticos tales como retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna congénita estacionaria, distrofias de conos, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia del patrón del epitelio pigmentado de la retina, retinosquiasis ligada al cromosoma X, distrofia de fondo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti y pseudoxantoma elástico; desgarros/orificios en la retina, tales como desprendimiento de retina, orificio macular y desgarro gigante en la retina; tumores tales como enfermedad retiniana asociada a tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y el epitelio pigmentado de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano y tumores linfoides intraoculares; y otras enfermedades diversas que afectan a la parte posterior del ojo, tales como coroidopatía punctata interna, epitelopatía pigmentaria placode multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica y epitelitis pigmentaria retiniana aguda.

Pueden realizarse métodos para tratar trastornos asociados con la modulación de receptores de quimiocinas, por ejemplo, administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o cualquier combinación del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas cristalinas e isómeros individuales, enantiómeros y diastereómeros de los mismos.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria ocular, que puede seleccionarse de uveítis, ojo seco, queratitis, enfermedades alérgicas de los ojos y afecciones que afectan a la parte posterior del ojo, tales como maculopatías y degeneración de la retina incluyendo degeneración macular asociada a la edad no exudativa, degeneración macular asociada a la edad exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía central serosa, edema macular quistoide y edema macular diabético; uveítis, retinitis y coroiditis tales como epitelopatía pigmentaria placode multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, uveítis infecciosa (sífilis, enfermedad de Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (SMPBE), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretiniana y síndrome de uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi y Harada; enfermedades vasculares/enfermedades exudativas tales como enfermedad oclusiva retiniana arterial, oclusión de la vena central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de rama venosa retiniana, cambios hipertensivos en el fondo del ojo, síndrome isquémico ocular, microaneurismas retinianos arteriales, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión de la vena hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de rama de la arteria retiniana, enfermedad de la

arteria carótida (EAC), angitis de rama escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreoretinopatía exudativa familiar y enfermedad de Eales; afecciones traumáticas/quirúrgicas tales como oftalmía simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, traumatismo, afecciones provocadas por láser, afecciones provocadas por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación y retinopatía por trasplante de médula ósea; trastornos proliferativos tales como retinopatía vítrea proliferativa y membranas epirretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, presunto síndrome de histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con infección por el VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por el VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por el VIH, retinitis viral, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis subaguda unilateral difusa y miasis; trastornos genéticos tales como retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna congénita estacionaria, distrofias de conos, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia del patrón del epitelio pigmentado de la retina, retinosquiasis ligada al cromosoma X, distrofia de fondo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti y pseudoxantoma elástico; desgarras/orificios en la retina, tales como desprendimiento de retina, orificio macular y desgarro gigante en la retina; tumores tales como enfermedad retiniana asociada a tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y el epitelio pigmentado de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano y tumores linfoides intraoculares; y otras enfermedades diversas que afectan a la parte posterior del ojo, tales como coroidopatía punctata interna, epitelopatía pigmentaria placoides multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica y epitelitis pigmentaria retiniana aguda.

La cantidad real del compuesto que va a administrarse en cualquier caso la determinará un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la gravedad de la afección, la edad y el peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa de la afección y la vía de administración.

Al paciente se le administrará el compuesto por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similar, o pueden ser deseables o necesarias otras vías, particularmente si el paciente padece náuseas. Tales otras vías pueden incluir, sin excepción, modos de administración transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, por medio de una endoprótesis implantada, intratecal, intravítrea, tópica al ojo, a la parte posterior del ojo, intramuscular, intravenosa e intrarrectal. Además, las formulaciones pueden diseñarse para retrasar la liberación del compuesto activo a lo largo de un periodo de tiempo dado, o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberado en un tiempo dado durante el transcurso de la terapia.

Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo. La frase "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros componentes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo.

Pueden usarse composiciones farmacéuticas en forma de un sólido, una disolución, una emulsión, una dispersión, un parche, una micela, un liposoma, y similares, en las que la composición resultante contiene uno o más compuestos de la presente invención, como principio activo, en mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones entéricas o parenterales. Los compuestos de la invención pueden combinarse, por ejemplo, con los vehículos habituales, farmacéuticamente aceptables y no tóxicos para comprimidos, grageas, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones, y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los vehículos que pueden usarse incluyen glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos y otros vehículos adecuados para su uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. Los compuestos de la invención se incluyen en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado patológico.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes aromatizantes tales como menta piperita, esencia de gaultheria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos que contienen compuestos de la invención en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos pueden fabricarse también mediante métodos conocidos. Los excipientes usados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; (2) agentes granulantes y disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o ácido alginico; (3) agentes aglutinantes tales como goma tragacanto, almidón de maíz, gelatina o goma arábiga y (4) agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los

comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de ese modo, proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo de tiempo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

En algunos casos, las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que los compuestos de la invención se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que los compuestos de la invención se mezclan con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Se emplean convencionalmente aceites estériles fijos como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos (incluyendo ácido oleico), aceites vegetales que se producen de manera natural como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de algodón, etc., o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo o similar. Pueden incorporarse tampones, conservantes antioxidantes, y similares según se requiera.

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a través de diferentes vías, incluyendo pero sin limitarse a colirios tópicos, inyección directa, aplicación en la parte posterior del ojo o formulaciones que pueden potenciar además la duración prolongada de acciones tales como una gragea, suspensión, gel de liberación lenta o dispositivos de liberación sostenida tales como cualquier sistema de administración de fármacos (DDS) adecuado conocido en la técnica. Aunque se prefiere administración tópica, este compuesto también puede usarse en un implante intraocular tal como se describe en la patente estadounidense 7.931.909.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando los compuestos de la invención con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos de polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales, pero se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal liberando el fármaco.

Puesto que sujetos individuales pueden presentar una amplia variación en la intensidad de los síntomas y cada fármaco tiene sus características terapéuticas únicas, el modo de administración y dosificación preciso empleado para cada sujeto se deja al criterio del médico.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento son útiles como medicamentos en mamíferos, incluyendo humanos, para el tratamiento de enfermedades y/o alivio de afecciones que responden al tratamiento mediante agonistas o antagonistas funcionales de receptores de quimiocinas. Pueden realizarse métodos de tratamiento, por ejemplo, administrando a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de la composición farmacéutica que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto que lo necesita que el investigador, veterinario, médico u otro sanitario está buscando. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesita es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es humano.

Los compuestos de fórmula I según la invención pueden prepararse de manera análoga a métodos convencionales tal como entiende el experto en la técnica de química orgánica de síntesis.

Descripción detallada de la invención

Ha de entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente a modo de ejemplo y de explicación y no limitan la invención reivindicada. Tal como se usa en el presente documento, el uso del singular incluye el plural a menos que se establezca específicamente lo contrario.

Será fácilmente evidente para los expertos en la técnica que algunos de los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos, de modo que los compuestos pueden existir en formas enantioméricas así como diastereoméricas. A menos que se indique específicamente lo contrario, el alcance de la presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas. Algunos de los compuestos de la invención pueden formar sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, y tales sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento también están dentro del alcance de la invención.

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente enriquecidos farmacéuticamente aceptables. Cualquier compuesto de la invención puede contener uno o más átomos isotópicos enriquecidos o diferentes de la

razón natural tal como deuterio ^2H (o D) en lugar de protio ^1H (o H) o uso de material enriquecido en ^{13}C en lugar de ^{12}C y similar. Pueden emplearse sustituciones similares para N, O y S. El uso de isótopos puede ayudar en aspectos analíticos así como terapéuticos de la invención. Por ejemplo, el uso de deuterio puede aumentar la semivida *in vivo* alterando el metabolismo (tasa) de los compuestos de la invención. Estos compuestos pueden prepararse de acuerdo con las preparaciones descritas mediante el uso de reactivos isotópicamente enriquecidos.

Tal como será evidente para los expertos en la técnica, pueden obtenerse formas isoméricas individuales mediante la separación de mezclas de las mismas de manera convencional. Por ejemplo, en el caso de isómeros diastereoisoméricos, puede emplearse separación cromatográfica.

Se generaron nombres de compuesto con ACD versión 12.0 y se generaron algunos nombres de productos intermedios y reactivos usados en los ejemplos con software tal como Chem Bio Draw Ultra versión 12.0 o Auto Nom 2000 de MDL ISIS Draw 2.5 SP1. En general, se realiza la caracterización de los compuestos según los siguientes métodos: se registran espectros de RMN en un instrumento *Varian* 600 o *Varian* 300, en el disolvente indicado a temperatura ambiente; desplazamientos químicos en [ppm], constantes de acoplamiento en [Hz].

Todos los reactivos, disolventes, catalizadores para los que no se describe la síntesis se adquieren de proveedores de productos químicos tales como Sigma Aldrich, Fluka, Bio-Blocks, Combi-blocks, TCI, VWR, Lancaster, Oakwood, Trans World Chemical, Alpha, Fisher, Maybridge, Frontier, Matrix, Ukrorgsynth, Toronto, Ryan Scientific, SiliCycle, Anaspec, Syn Chem, Chem-Impex, MIC-scientific, Ltd.; sin embargo algunos productos intermedios conocidos se prepararon según procedimientos publicados. Se adquirieron disolventes de fuentes comerciales con calidad apropiada y se usaron tal como se recibieron. Se ejecutaron reacciones sensibles al aire y/o la humedad bajo una atmósfera de Ar o N_2 .

Habitualmente, los compuestos de la invención se purificaron mediante cromatografía: gel de sílice 60 CombiFlash Companion y RediSep Rf (0,04-0,063 mm); cromatografía en capa fina preparativa (CCFP): *Analtech* (gel de sílice 60 F₂₅₄, 500 o 1000 μm).

Se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos:

$\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ nanohidruro de sulfuro de sodio

NaHCO_3 bicarbonato de sodio

HOAc ácido acético

DMAP 4-dimetilaminopiridina

CH_2Cl_2 diclorometano

NaOH hidróxido de sodio

MeOH metanol

HCl ácido clorhídrico

Na_2SO_4 sulfato de sodio

Na_2CO_3 carbonato de sodio

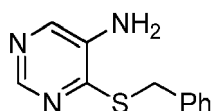
EtOAc acetato de etilo

mCPBA ácido meta-cloroperoxibenzoico

Los siguientes ejemplos son únicamente con fines ilustrativos y no están previstos, ni deben interpretarse como, limitativos de la invención de ninguna manera.

Producto intermedio 1

4-(Benciltio)pirimidin-5-amina

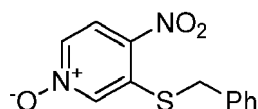


A una disolución de 4-cloropirimidin-5-amina (226 mg, 1,74 mmol) en dioxano (2 ml) y H₂O (2 ml) se le añadió Na₂S·9H₂O (522 mg, 2,17 mmol) y se agitó la reacción a 100 °C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) y (bromometil)benceno (0,21 ml, 1,74 mmol). Se continuó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc (×2). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (el 40-50 % de EtOAc en hexano) para dar el producto intermedio 1 (198 mg, 52 %).

¹H-RMN (METANOL-d₄) δ 8,33 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 1H), 4,51 (s, 2H).

Producto intermedio 2

1-Óxido de 3-(benciltio)-4-nitropiridina

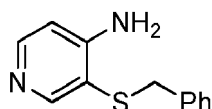


A NaH (al 60 % en aceite mineral, 276 mg, 6,9 mmol) en dioxano (25 ml) se le añadió fenilmetanotiol (0,73 ml, 6,3 mmol), después de que se agitara a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió 1-óxido de 3-bromo-4-nitropiridina (1,1 g, 5,0 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 días, se acidificó con HCl 1 M, se extrajo con EtOAc (×3). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (el 10-100 % de EtOAc en hexano) para dar el producto intermedio 2 (688 mg, 53 %).

¹H-RMN (METANOL-d₄) δ 8,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,10-8,13 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 4,37 (s, 2H).

Producto intermedio 3

3-(Benciltio)piridin-4-amina

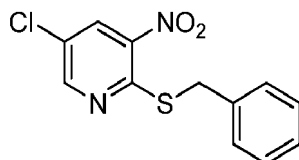


A una disolución de producto intermedio 2 (635 mg, 2,49 mmol) en HOAc (12 ml) se le añadió polvo de hierro (977 mg, 17,4 mmol). Se agitó la suspensión a 100 °C durante 3 horas y se filtró y se concentró. Se diluyó el residuo con EtOAc, se basificó con NaOH acuoso y se trató con Celite. Tras la filtración, se separó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el producto intermedio 3 (525 mg, 98 %).

¹H-RMN (METANOL-d₄) δ 7,86 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,13-7,21 (m, 3H), 7,04-7,09 (m, 2H), 6,66 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H).

Producto intermedio 4

2-(Benciltio)-5-cloro-3-nitropiridina

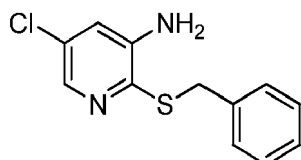


A una disolución de 2,5-dicloro-3-nitropiridina (2,25 g, 11,7 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió una disolución de Na₂S·9H₂O (2,80 g, 11,7 mmol) en H₂O (6 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se añadieron bromuro de bencilo (1,40 ml, 11,7 mmol) y Na₂CO₃ (1,24 g, 11,7 mmol) y se continuó la reacción durante 3 horas, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (el 0-2 % de EtOAc en hexano) para dar el producto intermedio 4 (2,10 g, 64 %).

¹H-RMN (CLOROFORMO-d) δ 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 3H), 4,44 (s, 2H).

Producto intermedio 5

2-(Benciltio)-5-cloropiridin-3-amina

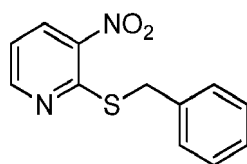


A una disolución de producto intermedio 4 (2,0 g, 7,1 mmol) en HOAc (35 ml) se le añadió polvo de hierro (2,0 g, 35,7 mmol). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. Se diluyó el residuo con EtOAc, se basificó con NaOH acuoso y se trató con Celite. Tras la filtración, se separó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (el 5-10 % de EtOAc en hexano) para dar el producto intermedio 5 (1,83 g, 89 %).

¹H-RMN (CLOROFORMO-d) δ 7,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,22-7,38 (m, 5H), 6,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,96 (s a, 2H).

Producto intermedio 6

2-(Benciltio)-3-nitropiridina

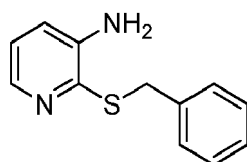


A una disolución de 3-nitropiridina-2-tiol (0,50 g, 3,2 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió bromuro de bencilo (0,38 ml, 3,2 mmol) y K₂CO₃ (0,89 g, 6,4 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante recristalización a partir de MeOH y cantidad mínima de CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título (0,72 g, 91 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,72 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,20-7,34 (m, 4H), 4,48 (s, 2H).

Producto intermedio 7

2-(Benciltio)piridin-3-amina

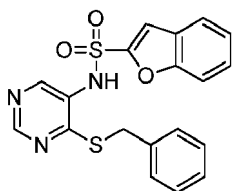


A una disolución de producto intermedio 6 (0,35 g, 1,4 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NH₄Cl acuoso saturado (5 ml) y polvo de zinc (2,3 g, 35,6 mmol). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró. Se extrajo el filtrado con EtOAc, se separó la fase orgánica y se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se usó el producto en bruto (0,24 g) sin purificación adicional.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,01 (dd, J = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,16-7,32 (m, 3H), 6,92 (dd, J = 6,3 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 12,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,81 (s a, 2H).

Compuesto 1

N-[4-(Bencilsulfanil)pirimidin-5-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida

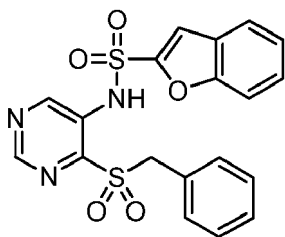


A una disolución de producto intermedio 1 (325 mg, 1,50 mmol) en piridina (2 ml) se le añadió cloruro de 1-benzofuran-2-sulfonilo (325 mg, 1,50 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, y se añadió cloruro de 1-benzofuran-2-sulfonilo adicional (325 mg, 1,50 mmol). Se continuó la reacción durante 16 horas y se concentró. Se diluyó la mezcla en bruto con MeOH, se trató con NaOH 4 M (2 ml) a 100 °C durante 15 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl 6 M y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (el 40-50 % de EtOAc en hexano) para dar el compuesto 1 (311 mg, 52 %).

¹H-RMN (METANOL-d₄) δ 8,76 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,37 (dt, J = 8,1, 3,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,08-7,17 (m, 3H), 6,93 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H).

Compuesto 2

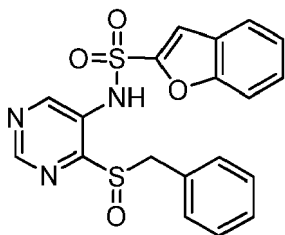
N-[4-(Bencilsulfonyl)pirimidin-5-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



Y

Compuesto 3

N-[4-(Bencilsulfonyl)pirimidin-5-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



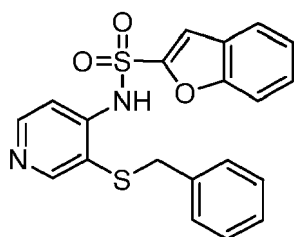
A una disolución de compuesto 1 (283 mg, 0,71 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) se le añadió mCPBA (343 mg, ~1,43 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se cargó la mezcla de reacción directamente sobre Celite y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (el 50-100 % de EtOAc en hexano, después el 10-20 % de MeOH en CH₂Cl₂) para dar el compuesto 2 (167 mg, 55 %) y el compuesto 3 (71 mg, 24 %).

Compuesto 2: ¹H-RMN (acetona) δ 9,28 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H).

Compuesto 3: ¹H-RMN (METANOL-d₄) δ 8,81 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 4H), 4,56 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 12,9 Hz, 1H).

Compuesto 4

N-[3-(Bencilsulfanil)piridin-4-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida

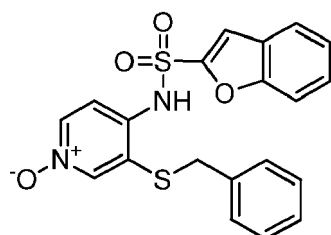


A una disolución de producto intermedio 3 (315 mg, 1,46 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió cloruro de 1-benzofuran-2-sulfonilo (316 mg, 1,46 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, y se añadió cloruro de 1-benzofuran-2-sulfonilo adicional (316 mg, 1,46 mmol). Se continuó la reacción durante 24 horas y se concentró. Se diluyó la mezcla en bruto con MeOH, se trató con NaOH 4 M (2 ml) a 100 °C durante 15 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl 6 M y se extrajo con EtOAc (×2). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (el 50-100 % de EtOAc en hexano) para dar el compuesto 4 (242 mg, 42 %).

¹H-RMN (METANOL-d₄) δ 7,86 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 3H), 4,17 (s, 2H).

Compuesto 5

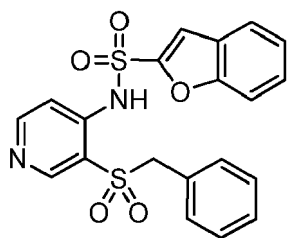
N-[3-(Bencilsulfanil)-1-oxidopiridin-4-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida



Y

Compuesto 6

N-[3-(Bencilsulfonil)piridin-4-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida

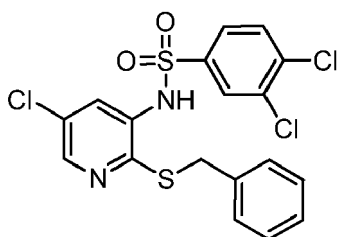


A una disolución de compuesto 4 (161 mg, 0,41 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió mCPBA (147 mg, ~0,61 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se redujo el volumen de la suspensión resultante hasta aproximadamente la mitad y se filtró, se aclaró el sólido con CH₂Cl₂, se trituro con acetona para dar el compuesto 5 (85 mg, 51 %). Se diluyó el filtrado combinado con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante trituration en CH₂Cl₂ seguido por CCFP sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto 6 (35 mg, 20 %).

Compuesto 5: ¹H-RMN (METANOL-d₄) δ 8,03 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,72-7,76 (m, 1H), 7,69 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,48-7,55 (m, 3H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,17 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H).

Compuesto 6: ¹H-RMN (METANOL-d₄) δ 8,18 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,70 (dd, J = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 3H), 6,97-7,02 (m, 2H), 4,94 (s, 2H).

Compuesto 7

N-[2-(Bencilsulfanil)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida

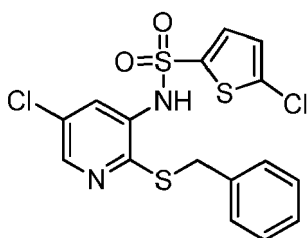
5

A una disolución de producto intermedio 5 (410 mg, 1,64 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de 3,4-diclorobenceno-1-sulfonilo (0,26 ml, 1,64 mmol) y cantidad catalítica de DMAP. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 6 horas, y se añadió cloruro de 3,4-diclorobenceno-1-sulfonilo adicional (0,26 ml, 1,64 mmol). Se continuó la reacción durante 16 horas y se concentró. Se diluyó la mezcla en bruto con MeOH, se trató con NaOH 4 M (1,6 ml) a 100 °C durante 10 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl 6 M y se extrajo con EtOAc (x2). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (el 0-25 % de EtOAc en hexano) para dar el compuesto 7 (408 mg, 54 %).

10

¹H-RMN (CLOROFORMO-d) δ 8,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 2H), 7,24-7,28 (m, 3H), 7,16-7,21 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,30 (s, 2H).

15

Compuesto 820 N-[2-(Bencilsulfanil)-5-cloropiridin-3-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida

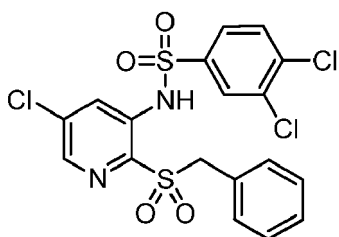
25

A una disolución de producto intermedio 5 (410 mg, 1,64 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de 5-clorotiofeno-2-sulfonilo (356 mg, 1,64 mmol) y cantidad catalítica de DMAP. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 6 horas, y se añadió cloruro de 5-clorotiofeno-2-sulfonilo adicional (356 mg, 1,64 mmol). Se continuó la reacción durante 16 horas y se concentró. Se diluyó la mezcla en bruto con MeOH, se trató con NaOH 4 M (1,6 ml) a 100 °C durante 10 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl 6 M y se extrajo con EtOAc (x2). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (el 0-25 % de EtOAc en hexano) para dar el compuesto 8 (424 mg, 60 %).

30

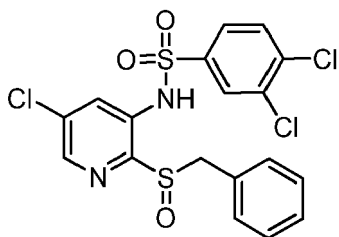
¹H-RMN (METANOL-d₄) δ 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 6H), 6,91 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H).

35

Compuesto 9N-[2-(Bencilsulfonil)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida

40

Y

Compuesto 10N-[2-(Bencilsulfinil)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida

5

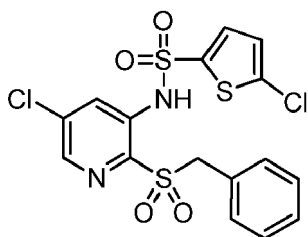
A una disolución de compuesto 7 (326 mg, 0,71 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió mCPBA (256 mg, $\sim 1,06$ mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió mCPBA adicional (43 mg, $\sim 0,18$ mmol) y se continuó la reacción durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (el 50-100 % de EtOAc en hexano), seguido por CCFP (el 75 % de EtOAc en hexano) para dar el compuesto 9 (264 mg, 76 %) y el compuesto 10 (16 mg, 5 %).

10

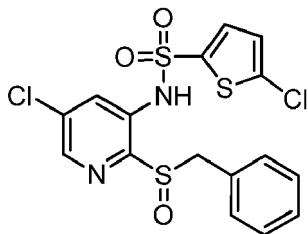
Compuesto 9: ^1H -RMN (acetona) δ 8,20 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,89-7,99 (m, 3H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,19-7,27 (m, 5H), 4,81 (s, 2H).

15

Compuesto 10: ^1H -RMN (acetona) δ 10,85 (s a, 1H), 8,30 (s a, 1H), 7,97-8,11 (m, 1H), 7,85-7,97 (m, 1H), 7,67-7,85 (m, 2H), 7,18-7,44 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,52 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H).

20 Compuesto 11N-[2-(Bencilsulfinil)-5-cloropiridin-3-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida

25

YCompuesto 1230 N-[2-(Bencilsulfinil)-5-cloropiridin-3-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida

35

A una disolución de compuesto 8 (352 mg, 0,82 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió mCPBA (295 mg, $\sim 1,23$ mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (el 50-100 % de EtOAc en hexano) para dar el compuesto 11 (121 mg, 32 %) y el compuesto 12 (156 mg, 43 %).

40

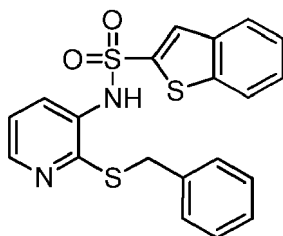
Compuesto 11: ^1H -RMN (acetona) δ 8,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,48 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,18-7,32 (m, 5H), 6,99 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,81 (s, 2H)

Compuesto 12: ^1H -RMN (acetona) δ 8,00 (s a, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,08-7,34 (m, 5H), 6,99 (d,

J = 3,8 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 12,6 Hz, 1H).

Compuesto 13

5 N-[2-(Benciltio)piridin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

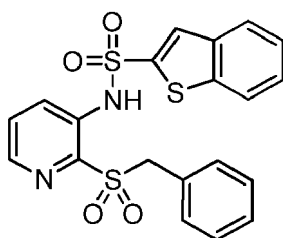


10 A una disolución de producto intermedio 7 (243 mg, 1,13 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió cloruro de benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo (262 mg, 1,13 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 40 horas, y se concentró. Se diluyó la mezcla en bruto con EtOAc, se lavó con NH₄Cl acuoso, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (el 0-30 % de EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (230 mg, 49 %).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,33 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,76-7,87 (m, 4H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 3H), 7,04-7,14 (m, 3H), 6,89 (s a, 1H), 4,26 (s, 2H).

Compuesto 14

20 N-[2-(Bencilsulfonil)piridin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

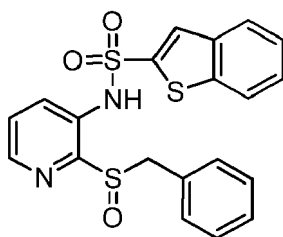


Y

25

Compuesto 15

N-[2-(Bencilsulfonil)piridin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida



30

35 A una disolución de compuesto 13 (190 mg, 0,46 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió mCPBA (120 mg, ~0,69 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se cargó la mezcla de reacción directamente a Celite y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (el 0-100 % de EtOAc en hexano) seguido por CCFP (el 50 % de EtOAc en hexano) para dar el compuesto 14 (49 mg, 24 %) y el compuesto 15 (50 mg, 25 %).

40 Compuesto 14: ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,22-8,60 (m, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,99 (s a, 2H), 7,65 (s a, 1H), 7,46-7,56 (m, 2H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,12 (dd, J = 7,2, 1,9 Hz, 2H), 4,84 (s a, 2H).

Compuesto 15: ¹H-RMN (acetona) δ: 7,72-8,35 (m, 5H), 7,43 (s a, 3H), 6,81-7,28 (m, 5H), 4,53 (s a, 1H), 4,14 (s a, 1H).

Datos biológicos

Se cultivaron células HEK-Gqi5 que expresaban de manera estable CCR2 en DMEM con alto contenido en glucosa, FBS al 10 %, PSA al 1 %, geneticina 400 µg/ml e higromicina 50 µg/ml. Se usaron quimiocinas de control positivo (MCP-1, MIP1A o RANTES) como agonista de control positivo para examinar la actividad de calcio inducida por el compuesto evaluada en FLIPR^{Tetra}. Se prepararon placas de fármaco en microplacas de 384 pocillos usando los sistemas de manipulación de líquidos robóticos EP3 y MultiPROBE. Se sintetizaron los compuestos y se sometieron a prueba para determinar la actividad de CCR2.

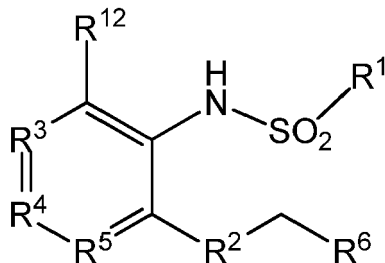
10 La tabla 1 muestra actividad en el receptor CCR2 (CI₅₀) nM

Tabla 1

Nomenclatura IUPAC	CI ₅₀ (nM)	% DE ANTAGONISMO
N-[4-(Bencilsulfanil)pirimidin-5-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	nd	44
N-[4-(Bencilsulfonil)pirimidin-5-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	135	101
N-[4-(Bencilsulfinil)pirimidin-5-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	588	95
N-[3-(Bencilsulfanil)piridin-4-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	485	100
N-[3-(Bencilsulfonil)piridin-4-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	17	95
N-[3-(Bencilsulfanil)-1-oxidopiridin-4-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida	8	94
N-[2-(Bencilsulfanil)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida	nd	46
N-[2-(Bencilsulfanil)-5-cloropiridin-3-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida	nd	60
N-[2-(Bencilsulfonil)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida	37	97
N-[2-(Bencilsulfinil)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida	119	87
N-[2-(Bencilsulfonil)-5-cloropiridin-3-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida	263	89
N-[2-(Bencilsulfinil)-5-cloropiridin-3-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida	nd	77

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la siguiente fórmula I, o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria ocular en un mamífero:



Fórmula I

en la que

R¹ es heterociclo de 3 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈ o arilo C₆₋₁₀, estando sustituidos opcionalmente estos grupos con uno o más halógenos;

R² es -S-, -S(O)- o -S(O)₂;

R³ es CR⁷, N o N-óxido;

R⁴ es CR⁷, N o N-óxido;

R⁵ es CR⁷, N o N-óxido;

R⁶ es arilo C₆₋₁₀ no sustituido;

R⁷ es H o halógeno; y

R¹² es H o halógeno;

con la condición de que

al menos uno de R³, R⁴ y R⁵ sea N o N-óxido, y

R¹ no sea benzofuran-2-ilo cuando R³ es CR⁷, R⁴ es CR⁷ y R⁵ es N.

2. Compuesto o tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, que es uno de los siguientes compuestos o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

N-[4-(bencilsulfanil)pirimidin-5-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;

N-[4-(bencilsulfonil)pirimidin-5-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;

N-[4-(bencilsulfenil)pirimidin-5-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;

N-[3-(bencilsulfanil)piridin-4-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;

N-[3-(bencilsulfonil)piridin-4-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;

N-[3-(bencilsulfanil)-1-oxidopiridin-4-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;

N-[2-(bencilsulfanil)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida;

N-[2-(bencilsulfanil)-5-cloropiridin-3-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;

N-[2-(bencilsulfonil)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida;

N-[2-(bencilsulfenil)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida;

N-[2-(bencilsulfonil)-5-cloropiridin-3-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;

N-[2-(bencilsulfinil)-5-cloropiridin-3-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida.

- 5 3. Compuesto o tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el mamífero es un humano.
4. Compuesto seleccionado de los siguientes compuestos, o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
10 N-[4-(bencilsulfanil)pirimidin-5-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;
N-[4-(bencilsulfonil)pirimidin-5-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;
15 N-[4-(bencilsulfinil)pirimidin-5-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;
N-[3-(bencilsulfanil)piridin-4-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;
20 N-[3-(bencilsulfonil)piridin-4-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;
N-[3-(bencilsulfanil)-1-oxidopiridin-4-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;
N-[2-(bencilsulfanil)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida;
25 N-[2-(bencilsulfanil)-5-cloropiridin-3-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;
N-[2-(bencilsulfonil)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida;
30 N-[2-(bencilsulfinil)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida;
N-[2-(bencilsulfonil)-5-cloropiridin-3-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;
N-[2-(bencilsulfinil)-5-cloropiridin-3-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida.