

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 777 550**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/75** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2015 PCT/JP2015/079689**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16063906**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2015 E 15852038 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020 EP 3210974**

54 Título: **Profármaco de roflumilast**

30 Prioridad:

**24.10.2014 JP 2014217205**

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

**05.08.2020**

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.  
(100.0%)**

**408, Tashirodaikan-machi  
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**SONOBE, ATSUSHI;  
YASUKOCHI, TAKASHI;  
TAKADA, YASUNORI;  
ATARASHI, KENJI;  
SUZUKI, MOTOHIRO y  
YOKOTA, SHINICHI**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI , Peter**

ES 2 777 550 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**

Profármaco de roflumilast

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un profármaco.

**10 Antecedentes de la técnica**

10 Se sabe que los inhibidores de fosfodiesterasa (Phosphodiesterase, PDE) son eficaces en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. En particular, los inhibidores de PDE4 son eficaces en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio incluyendo asma u obstrucción de las vías respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)) (Bibliografía de Patente 1). Entre ellos, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (también denominado roflumilast), que es un inhibidor de PDE4, se encuentra comercialmente disponible como agente oral (nombre comercial: Daxas (R)) en Europa y Estados Unidos (Bibliografía de Patente 2) y se ha investigados recientemente su posible aplicación a preparaciones acuosas medicinales y preparaciones de absorción transdérmica (Bibliografía de Patente 3 a 5). Fier y Hartwig, J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 10139 a 10147 describen la síntesis de moléculas complejas a través de fluoración C-H y sustitución aromática nucleófila.

El documento WO 2015/013715 se refiere a la fluoración de heterociclos, el documento WO 2011/163594 divulga profármacos de lactama, imida, amida, sulfonamida, carbamato, urea, benzamida, acilanilina y amida cíclica.

**25 Listado de citas****Bibliografía de patentes**

Bibliografía de patente 1: US 5712298  
 30 Bibliografía de Patente 2: US 2013/0131123  
 Bibliografía de patente 3: JP 2008-513416 A  
 Bibliografía de patente 4: JP 2005-529930 A  
 Bibliografía de patente 5: JP 2011-219364 A

**35 Sumario de la invención****Problema técnico**

40 Roflumilast es un compuesto muy escasamente soluble en agua, que por lo tanto requiere trabajo particular para permitir la presencia de roflumilast en una formulación en concentración elevada. Roflumilast también tiene escasa permeabilidad cutánea y, por tanto, resulta muy difícil de formular en preparaciones de absorción transdérmica.

45 Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto o una sal del mismo que tenga buena solubilidad en agua y permeabilidad cutánea y se metabolice de forma rápida para producir roflumilast en el cuerpo.

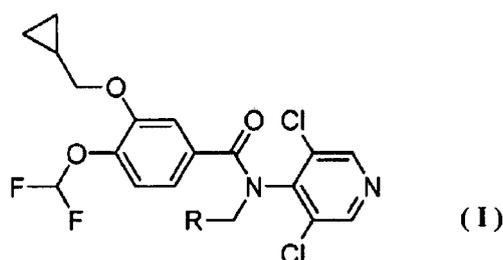
**Solución al problema**

50 Los presentes inventores, como resultado de una extensa investigación, han descubierto que la introducción de un sustituyente en el átomo de nitrógeno que compone el resto de benzamida de roflumilast modifica en gran medida las propiedades físicas del compuesto y mejora la solubilidad en agua y la permeabilidad cutánea, y finalmente han completado la presente invención.

Más específicamente, la presente invención proporciona (1) a (8) como se muestra a continuación:

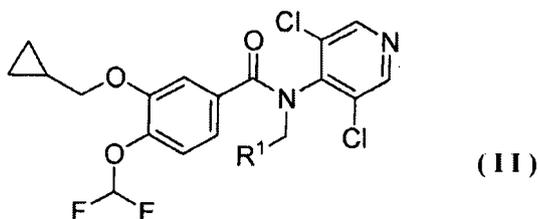
55 (1) Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula Química 1]



donde R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un grupo ciano.

- 5 (2) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptables de acuerdo con (1), donde R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o un grupo ciano.  
 (3) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), donde R es un grupo hidroximetilo, un grupo metoxi o un grupo ciano.  
 10 (4) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptables de acuerdo con (1), donde R es un grupo hidroximetilo o un grupo ciano.  
 (5) Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende el compuesto representado por medio de la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente del mismo:



15 donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un grupo ciano.

- (6) La composición farmacéutica de acuerdo con (5), donde la composición farmacéutica es un inhibidor PDE4.  
 20 (7) La composición farmacéutica de acuerdo con (5), donde la composición farmacéutica es un agente terapéutico para un enfermedad o afección contra la cual la inhibición de PDE4 resulta eficaz.  
 (8) La composición farmacéutica de acuerdo con (7), donde la enfermedad o afección es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

### Efectos ventajosos de la invención

25 Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención tiene buena solubilidad en agua y permeabilidad cutánea y es susceptible de metabolismo rápido para producir roflumilast en el cuerpo. De este modo, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo  
 30 diversidad de formulaciones que incluyen formulaciones acuosas y también la ventaja de un control sencillo de la concentración de roflumilast en sangre debido a la rápida producción de roflumilast tras absorción en el cuerpo. En otras palabras, el compuesto representado por medio de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con la presente invención resulta útil como profármaco de roflumilast.

35 Además, el compuesto representado por medio de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con la presente invención se puede preparar en una etapa corta y con elevado rendimiento de roflumilast.

### Breve descripción de los dibujos

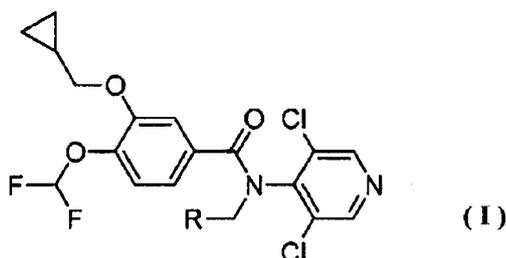
40 [Figura 1] La Figura 1 es un gráfico que muestra la permeabilidad cutánea en los Ejemplos 1 a 3 y 5 y en el Ejemplo Comparativo 1.

### Descripción de las realizaciones

45 A continuación se describe una realización de la presente invención.

La presente realización es un compuesto representado por la fórmula (I) (también denominado compuesto (I) en lo sucesivo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

[Fórmula química 2]



5 donde R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un grupo ciano.

10 El grupo alquilo C<sub>1-6</sub> se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-6</sub> incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo 3-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo 2-hexilo y un grupo 3-hexilo.

15 El grupo alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Los ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-6</sub> sustituidos con uno o más grupos hidroxilo incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo y un grupo 2,3-dihidroxiopropan-1-ilo.

20 El grupo alquilo C<sub>1-6</sub> se refiere a un grupo alcoxi que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propiloxi, un grupo isopropiloxi, un grupo n-butiloxi, un grupo isobutiloxi, un grupo terc-butiloxi, un grupo n-pentiloxi, un grupo 2-pentiloxi, un grupo 3-pentiloxi, un grupo n-hexiloxi, un grupo 2-hexiloxi y un grupo 3-hexiloxi.

25 La sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal de ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos y no está particularmente limitada, con tal de que sea una sal que se pueda usar en el campo de las sustancias farmacéuticas. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido benzoico y ácido pamoico; ácidos sulfónico tales como ácido metano sulfónico, ácido benceno sulfónico y ácido toluen sulfónico; amino ácidos tales como ácido glutámico y ácido aspártico; ácido carbónico; y ácido bicarbónico.

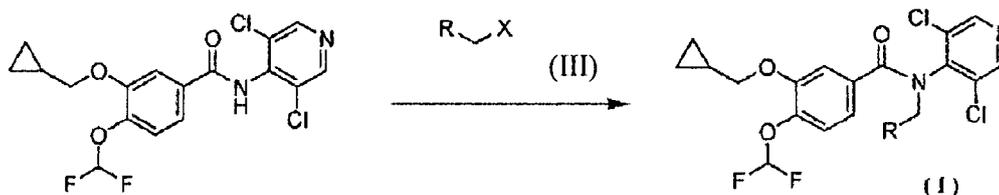
30 En el compuesto (I), R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un grupo ciano, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> o un grupo ciano, más preferentemente un grupo hidroximetilo, un grupo 2,3-dihidropropan-1-ilo, un grupo 3-hidropropan-1-ilo, un grupo metoxi o un grupo ciano, y de forma particularmente preferida un grupo hidroximetilo, un grupo metoxi o un grupo ciano.

35 Los ejemplos de compuestos particularmente preferidos (I) incluyen N-cianometil-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-N-(2-hidroxetil)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-N-metil-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-N-(2,3-dihidroxiopropan-1-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-N-(3-hidroxiopropan-1-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida, y N-(3,5-dicloropirid-4-il)-N-metoximetil-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida.

45 A continuación, se describe un método de preparación de un compuesto (I) de la presente invención.

Se puede preparar un compuesto (I) haciendo reaccionar roflumilast con un compuesto (III) en presencia de una base.

50 [Fórmula química 3]



La base usada en la reacción descrita anteriormente no está particularmente limitada con tal de que la base pueda llevar a cabo la desprotonación de un resto de benzamida del átomo de nitrógeno del mismo. Los ejemplos de bases incluyen hidróxidos metálicos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; hidruros metálicos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; amidas metálicas tales como hexametildisilazida de sodio y hexametildisilazida de litio; y compuestos de alquilo metálico tales como bromuro de butil litio e isopropil magnesio. Una base preferida es hidruro de sodio.

- 5
- 10 En el compuesto (III), R es el mismo que se ha definido anteriormente en el compuesto (I) y X es un grupo saliente. X no está particularmente limitado con tal de que X pueda actuar como grupo saliente. Los ejemplos de X incluyen átomos de halógeno tales como átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo; grupo alquilsulfoniloxi tal como grupo metanosulfoniloxi; grupos fluoroalquilsulfoniloxi tales como un grupo trifluorometanosulfoniloxi y un grupo nonafluorobutanossulfoniloxi; y grupos arilsulfoniloxi tales como grupo toluensulfoniloxi.
- 15

Cuando R en el compuesto (I) es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un compuesto donde un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un grupo que se puede convertir en grupo hidroxilo, se puede usar como compuesto (III) para llevar a cabo la reacción. Los ejemplos de grupos que se pueden convertir en grupos hidroxilo incluyen un derivado cuyo(s) grupo(s) hidroxilo está/están protegido(s) o un éster. En este caso, tras completar la reacción descrita anteriormente, la desprotección o reducción se puede llevar a cabo de forma apropiada mediante el uso de cualquier método bien conocido por el experto en la técnica para convertir el grupo en grupo(s) hidroxilo.

20

La reacción descrita anteriormente también se puede llevar a cabo en un disolvente o bajo condición libre de disolventes.

25

Un disolvente usado en la reacción descrita anteriormente no está particularmente limitado con tal de que el disolvente no afecte a la reacción. Los ejemplos de disolventes incluyen disolventes de tipo éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico y tetrahidrofurano (THF); disolventes de tipo hidrocarburo tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes de tipo hidrocarburo que contienen halógeno tales como diclorometano y cloroformo; y disolventes orgánicos polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO).

30

La reacción descrita anteriormente se puede interrumpir mediante la adición de agua a la mezcla de reacción. Se puede usar una solución acuosa de cloruro de amonio en lugar del agua por añadir.

35

El compuesto (I) obtenido a partir de la reacción descrita anteriormente se puede purificar por medio del uso de un método bien conocido por parte de los expertos en la técnica. Los ejemplos de métodos de purificación incluyen cromatografía en columna, cromatografía de filtración de gel y cristalización.

40

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto (II).

La composición farmacéutica puede contener, además del compuesto (II), cualesquiera aditivos que se puedan añadir a una preparación farmacéutica dependiendo de la forma de dosificación de interés. Los ejemplos de aditivos incluyen un excipiente, un agente isotónico, un estabilizante, un coadyuvante de disolución, un agente tampón, un modificador de pH, una carga, un aglutinante, un agente de desintegración, un lubricante, un agente colorante y un agente aromatizante.

45

Cuando se formula para dar lugar a agentes orales, incluyendo un comprimido, una cápsula, un gránulo, un polvo y una solución; e inyecciones (que se pueden administrar por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal), las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente realización se formulan más fácilmente y también tienen una fiabilidad más elevada de acción farmacológica que las formulaciones que contienen roflumilast, debido a la buena solubilidad en agua del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, cuando se formula para dar lugar a preparaciones absorbibles por vía transdérmica, incluyendo un parche, un emplastro, una cinta, una pomada, un gel, una loción, una crema y un aerosol, las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente realización se formulan más fácilmente y también tienen una fiabilidad más elevada de acción farmacológica que las formulaciones que contienen roflumilast, debido a la buena permeabilidad cutánea del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente

50

55

realización se pueden formular para dar un inhalador, una preparación nasal, una solución oftálmica y un supositorio.

### Ejemplo

5 Ahora se describe la presente invención con más detalle por medio de los Ejemplos, Ejemplos de Preparación y Ejemplos de Ensayo. Se aprecia que las abreviaturas usadas en los Ejemplos son abreviaturas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

DMF: N,N-dimetilformamida

DMI: N,N-dimetilimidazolidinona

10 DMSO: Sulfóxido de dimetilo

n: normal

ODS: gel de octadecil sílice

TBS: *terc*-butildimetilsililo

*terc*: terciario

15 THF: tetrahidrofurano

Se describen los desplazamientos químicos del espectro de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H-NMR}$ ) en unidades  $\delta$  (ppm) con respecto a tetrametilsilano (patrón interno) y las constantes de acoplamiento se describen en Hertzios (Hz). Los patrones de separación se describen como s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuartete, m: multiplete y a: amplio.

20

### Ejemplo 1

N-cianometil-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometioxibenzamida

25

[Fórmula química 4]



30 A una solución de 0,5 g (1,24 mmol) de roflumilast en DMF seco (5 ml) se añadieron 56,4 mg de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 1,41 mmol) bajo corriente de nitrógeno y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. Se añadieron 0,172 ml (2,73 mmol) de acetonitrilo y 0,4 g (0,269 mmol) de yoduro de sodio a la mezcla de reacción y se mantuvo la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras completarse la reacción, se añadieron 5 ml de agua a la mezcla y se extrajo la fracción

35

resultante con 5 ml de cloroformo tres veces. Se lavó la fase orgánica con disolución salina saturada y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano) y se purificó de forma adicional el producto resultante por medio de cromatografía de filtración de gel para proporcionar 213 mg (0,481 mmol, rendimiento de un 48 %) del compuesto del título en forma de aceite amarillo.

40

Punto de fusión: 196 °C

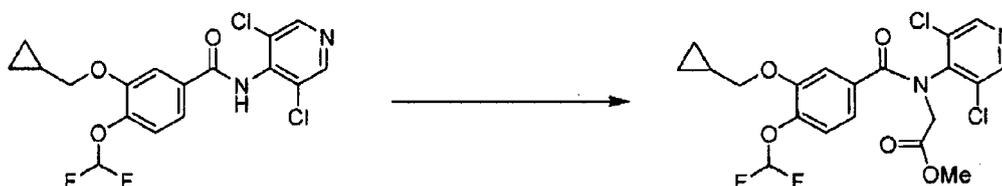
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,35 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 3,78 (d, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,61 (t, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 8,57 (s, 2H).

### Ejemplo de Preparación 1

45

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-N-metoxicarbonilmetil-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida

[Fórmula química 5]



50

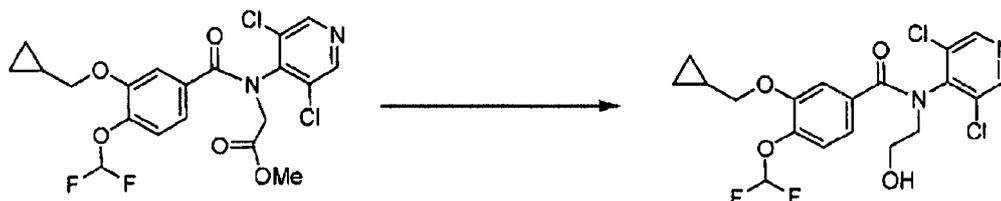
A una solución de 0,5 g (1,24 mmol) de roflumilast en DMF seco (5 ml) se añadieron 56,5 mg de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 1,41 mmol) bajo corriente de nitrógeno y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. Después, se añadieron 0,25 ml (2,73 mmol) de bromoacetato de etilo a la misma y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2,5 horas seguido de agitación a 60 °C durante 4,5 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadieron a la misma 3 ml de agua. Se extrajo la mezcla con 9 ml de cloroformo tres veces. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar 649 mg (1,37 mmol) del compuesto del título en forma de aceite naranja.

## 10 Ejemplo 2

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-N-(2-hidroxiethyl)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida

[Fórmula química 6]

15



Se disolvieron 0,257 g (0,541 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 1 y 0,111 g (2,93 mmol) de borohidruro de sodio en 5 ml de metanol y 1,5 ml de THF bajo corriente de nitrógeno y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras completarse la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadieron 5 ml de agua al residuo y se extrajo la mezcla con 5 ml de cloroformo tres veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó posteriormente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) y se purificó de forma adicional el producto bruto resultante por medio de cromatografía de filtración de gel para proporcionar 50,3 mg (0,481 mmol, rendimiento de un 21 %) del compuesto del título en forma de un aceite.

20

Punto de fusión: 97 °C  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,32 (m, 2H), 0,64 (m, 2H), 1,20 (m, 1H), 2,91 (sa, 1H), 3,76 (d, 2H), 3,95 (dd, 2H), 4,01 (d, 2H), 6,59 (t, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 8,49 (s, 2H).

## 30 Ejemplo 3

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-N-metil-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida

[Fórmula química 7]

35



A una solución de 0,25 g (0,60 mmol) de roflumilast en DMF seco (5 ml) se añadieron 72 mg de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 3,0 mmol) y 0,19 ml (3,0 mmol) de yoduro de metilo a 0 °C bajo corriente de nitrógeno y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron 3 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó posteriormente a presión reducida. Se purificó el residuo usando una columna ODS (acetonitrilo/agua/THF) y se desaló de forma adicional (cartucho NH, diclorometano/metanol). Se evaporó el disolvente para proporcionar 0,16 g (0,38 mmol) del compuesto del título en forma de aceite marrón oscuro.

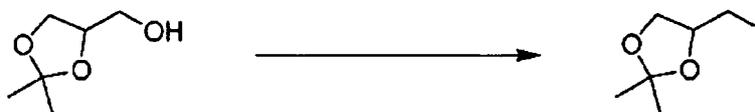
40

Punto de fusión: 68 °C  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,32 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 1,20 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,76 (d, 2H), 6,57 (t, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 8,48 (s, 2H).

## 50 Ejemplo de Preparación 2-1

2,2-dimetil-4-yodometil-1,3-dioxolano

[Fórmula Química 8]



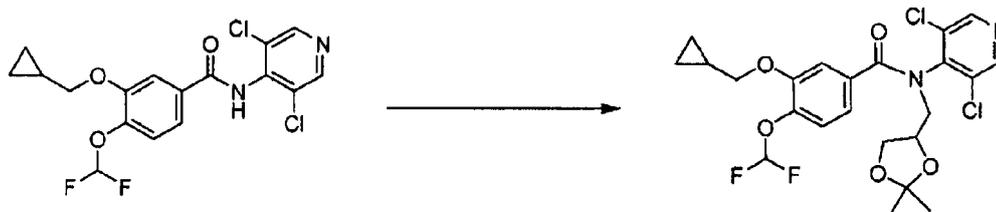
5 Se disolvió una mezcla de 0,935 ml (7,57 mmol) de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol, 2,39 g (9,11 mmol) de trifenilfosfina, 1,54 g (22,7 mmol) de imidazol y 2,30 g (18,1 mmol) de yodo en 20 ml de tolueno seco y se agitó a 90 °C durante 2 horas. Se enfrió la solución de reacción a temperatura ambiente y se detuvo la reacción mediante adición de solución acuosa de tiosulfato de sodio. Se extrajo la mezcla de reacción resultante con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con disolución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Posteriormente, se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar 5,54 g de un sólido blanco. Se dispersó el sólido resultante y se lavó en éter dietílico y hexano secuencialmente y posteriormente se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1,04 g (4,28 mmol) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

15 Ejemplo de Preparación 2-2

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-N-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida

[Fórmula Química 9]

20



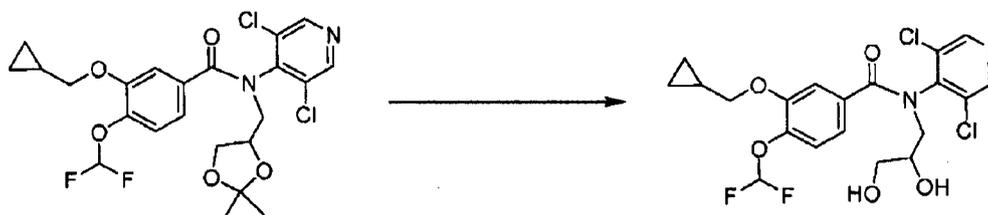
25 Se agitó una solución de 0,32 g (0,8 mmol) de roflumilast, 0,29 g (1,21 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 2-1, y 92 mg (1,64 mmol) de hidróxido de sodio en DMSO seco (5 ml) se agitó a 100 °C durante un día bajo corriente de nitrógeno. Después de dejar la mezcla de reacción en enfriamiento, se añadió cloroformo a la mezcla de reacción y se agitó de forma adicional la fracción resultante. Se filtró el sólido depositado. Se evaporó la fracción filtrada a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano) para proporcionar 56,5 mg (0,11 mmol, rendimiento de un 14 %) del compuesto del título en forma de aceite.

30

**Ejemplo 4**

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-N-(2,3-dihidroxiopropan-1-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida

35 [Fórmula Química 10]



40 A una solución de 47 mg (0,092 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 2-2 en THF (1,0 ml) se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 1M y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción para ajustar el pH a un valor de 7 a 8. Posteriormente, se extrajo la mezcla de reacción con cloroformo tres veces. Se lavó la fase orgánica con disolución salina saturada y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 28,2 mg (0,059 mmol, rendimiento de un 64 %) del compuesto del título.

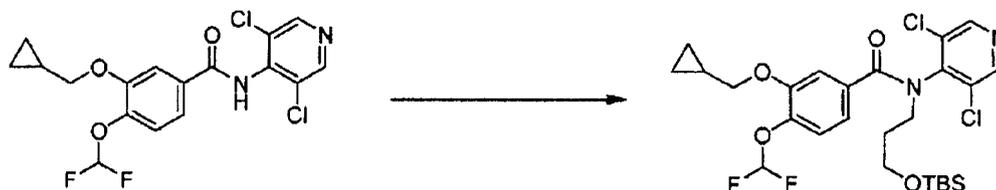
45 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,33 (m, 2H), 0,64 (m, 2H), 1,20 (m, 1H), 1,26 (m, 2H), 2,55 (sa, 1H), 3,47 (sa, 1H), 3,75 (d, 2H), 3,95 (m, 3H), 6,59 (t, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 8,50 (s, 2H).

## Ejemplo de Preparación 3-1

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-N-(3-*terc*-butildimetilsiloxipropan-1-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida

5

[Fórmula Química 11]



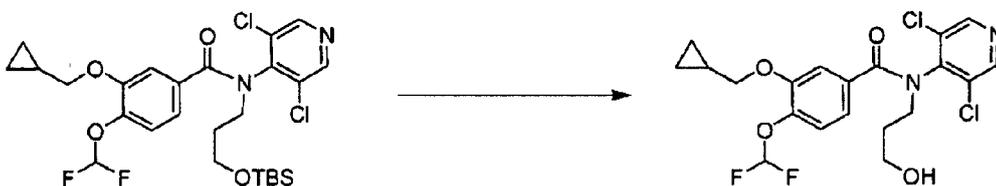
- 10 A una solución de 0,5 g (1,2 mmol) de roflumilast en DMI (5 ml) se añadieron 139 mg (60 % de dispersión en aceite, 3,5 mmol) de hidróxido de sodio y 0,25 ml (2,9 mmol) de bromuro de 3-*terc*-butildimetilsiloxipropano a temperatura ambiente bajo corriente de nitrógeno. La reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 12 horas. Se añadieron 3 ml de agua a la mezcla de reacción. Posteriormente, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo tres veces. Se lavó la fase orgánica resultante con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 212 mg (0,368 mmol, rendimiento de un 31 %)
- 15 del compuesto del título en forma de sólido blanco.

## Ejemplo 5

20

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-N-(3-hidroxiopropan-1-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida

[Fórmula Química 12]



25

- En 3 ml de una disolución mixta de metanol y ácido clorhídrico concentrado (relación de volumen de 97:3) se disolvieron 180 mg (0,31 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-1 y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato de etilo). Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para proporcionar 86 mg (0,186 mmol, rendimiento de un 60 %) del compuesto del título en forma de sólido blanco.
- 30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,32 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 1,20 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 3,75 (d, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 6,58 (t, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 8,49 (s, 2H).

35

## Ejemplo 6

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-N-metoximetil-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida

40

[Fórmula Química 13]



- 45 A una solución de 505 mg (1,25 mmol) de roflumilast en DMF seco (5 ml) se añadieron, bajo corriente de nitrógeno, 69 mg (dispersión de un 60 % en aceite, 1,73 mmol) de hidruro de sodio seguido de la adición de 0,3 ml (3,67 mmol) de éter bromometil metílico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 5 ml de agua

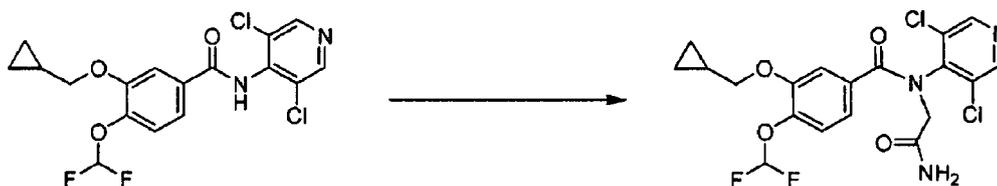
a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo tres veces para proporcionar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Posteriormente, se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar un producto oleoso bruto. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/diclorometano). Se recristalizó el sólido amarillo claro resultante a partir de diclorometano/n-hexano para proporcionar 188 mg (0,42 mmol, rendimiento de un 34 %) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,32 (m, 2H), 0,64 (m, 2H), 1,20 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,75 (d, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,57 (t, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 8,50 (s, 2H).

## 10 Ejemplo de referencia 1

N-carbamoilmetil-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida

[Fórmula Química 14]



A una solución de 0,5 g (1,24 mmol) de roflumilast en DMF seco (5 ml) se añadieron 55,3 mg (dispersión al 60 % en aceite, 1,38 mmol) de hidruro de sodio bajo corriente de nitrógeno y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. Se añadieron 0,25 ml (1,63 mmol) de cloroacetamida y 0,41 g (2,74 mmol) de yoduro de sodio a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron 5 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con 5 ml de cloroformo tres veces. Se lavó la fase orgánica con disolución salina saturada y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano) y se purificó de forma adicional por medio de cromatografía de filtración de gel para proporcionar 94 mg (0,204 mmol, rendimiento de un 16 %) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

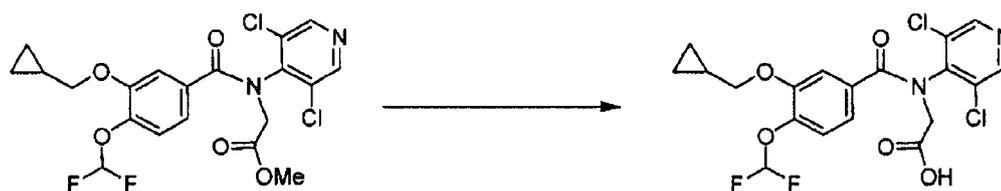
Punto de fusión: 90,99 °C

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,38 (m, 2H), 0,56 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 3,91 (d, 2H), 4,75 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,28 (s, 2H).

## Ejemplo de Referencia 2

N-carboximetil-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida

[Fórmula Química 15]



Se disolvieron 0,65 g (1,37 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 1 en 14 ml de metanol. Se añadieron 14 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N acuoso a la mezcla a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1N a la misma hasta que el pH de la fase acuosa alcanzó un valor de 1. Se extrajo la mezcla con 10 ml de cloroformo tres veces. Se combinaron las fases orgánicas resultantes y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar un residuo amarillo claro. Se añadieron 5 ml de hidróxido de sodio 1N al residuo al residuo resultante y se lavó la mezcla con 5 ml de cloroformo dos veces. Se añadió una disolución de ácido clorhídrico 1N hasta que el pH de la fase acuosa alcanzó el valor de 1. Se extrajo la mezcla con 5 ml de cloroformo tres veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó posteriormente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para proporcionar 0,342 mg (0,740 mmol, rendimiento de un 54 %) del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro.

Punto de fusión: 182 °C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,32 (m, 2H), 0,64 (m, 2H), 1,20 (m, 1H), 3,76 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,61 (t, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 8,50 (s, 2H).

Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo de metabolismo in vitro

- 5 Se añadió una fracción de enzima hepático humano a 100 mmol/l de tampón Tris-HCl que contenía coenzimas (de producción de NADPH) para lograr la concentración de 0,5 mg de proteína/ml y se pre-incubó la fracción resultante a 37 °C durante 5 minutos. Se añadió un compuesto del título a esta solución para lograr la concentración de 0,1 μmol/l y se incubó la fracción resultante a 37 °C durante una hora. Posteriormente, se detuvo la reacción mediante la adición de acetonitrilo enfriado en agua. Se filtró la disolución resultante y posteriormente se cuantificó mediante el uso de LC-MS/MS para calcular la tasa metabólica (%) de conversión en roflumilast. Se aprecia que "con tratamiento térmico" en la Tabla 1 se hace referencia al uso de una fracción de enzima hepático humano sometida a tratamiento térmico antes de la adición, para de este modo inactivar la enzima metabólica de la misma.
- 10
- 15 Los resultados se muestran en la Tabla 1. Los valores numéricos de la Tabla 1 representan tasas metabólicas (%) de conversión en roflumilast. Se metabolizaron los compuestos de los Ejemplos 1 a 6 hasta roflumilast por medio de enzimas a partir de hígado humano. Roflumilast no se produjo cuando las enzimas metabólicas se inactivaron por medio de tratamientos térmicos antes de usar las fracciones enzimáticas hepáticas humanas. Por otra parte, los compuestos de los Ejemplos de Referencia 1 y 2 no produjeron roflumilast cuando se trataron con las fracciones enzimáticas hepáticas humanas.
- 20

[Tabla 1]

	Fracción de Enzima Hepático Humano	
	con tratamiento térmico	sin tratamiento térmico
Ejemplo de referencia 1	0	0
Ejemplo de Referencia 2	0	0
Ejemplo 1	0	66,8
Ejemplo 2	0	12,2
Ejemplo 3	0	77,8
Ejemplo 4	0	2,0
Ejemplo 5	0	3,3
Ejemplo 6	0	60,3

Ejemplo de Ensayo 2: Ensayo de Evaluación de Solubilidad en Agua

- 25 Se añadió una cantidad excesiva de un compuesto del título a 10 ml de tampón de fosfato (pH 7) y se sometió la fracción resultante a tratamiento de ultrasonidos durante 30 minutos. Se filtró la suspensión resultante y se añadieron 0,5 ml de acetonitrilo a 0,5 ml del filtrado para obtener la disolución de ensayo. Se determinó la concentración del compuesto del título en la disolución de ensayo por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento para calcular la solubilidad saturada. Se usó roflumilast en el Ejemplo Comparativo 1.
- 30

Los resultados se muestran en la Tabla 2. Se reveló que las solubilidades en agua de los compuestos de los Ejemplos 1 a 3 y Ejemplos de Referencia 1 y 2 son cuatro veces o más tan elevados como la solubilidad en agua de roflumilast.

35

[Tabla 2]

	Solubilidad Saturada [μg/ml]	Relación con respecto a Roflumilast
Ejemplo de referencia 1	16,58	44,5
Ejemplo de Referencia 2	611,8	1640,2
Ejemplo 1	1,643	4,4
Ejemplo 2	12,46	33,4
Ejemplo 3	9,7	26,0
Ejemplo Comparativo 1	0,373	1

Ejemplos de Ensayo 3: Evaluación del Ensayo de Permeabilidad Cutánea

- 40 Se sometió la piel de la espalda de un ratón atímico a escisión y se colocó la sección de piel en una célula de difusión de Franz (célula de vidrio) de forma que una disolución de cada uno de los compuestos de ensayo (compuestos de los Ejemplos, Ejemplo Comparativo o Ejemplos de Referencia) entró en contacto con el lado de la epidermis de la sección de piel (área aplicada: 1 cm<sup>2</sup>). Se usó la disolución salina tamponada con fosfato (PBS) como disolución de flujo. Se ajustó el caudal a 5 ml/hora y se ajustó la temperatura del baño termo-regulado a 32 °C.
- 45 A continuación, se añadió sulfóxido de dimetilo para lograr la concentración del compuesto de ensayo de 1 % en p/p

y se agitó la fracción resultante a fondo para preparar una disolución del compuesto de ensayo. Se introdujeron 100 µl de la disolución resultante del compuesto de ensayo en la cámara de donante de la célula de difusión de Franz. Se tomó una muestra de la disolución de flujo cada 2 horas hasta 24 horas después de la introducción de la disolución del compuesto de ensayo. Se diluyeron las disoluciones de flujo sometidas a toma de muestra cada 2 horas, dos veces mediante la adición de acetonitrilo y se centrifugó la disolución diluida para proporcionar sobrenadantes en forma de una muestra analítica de HPLC. Se analizó cada una de las muestras analíticas resultantes por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento para calcular la tasa de permeabilidad cutánea máxima ( $J_{max}$ ) y la cantidad acumulada de permeabilidad durante 24 horas. Se usó roflumilast en el Ejemplo Comparativo 1.

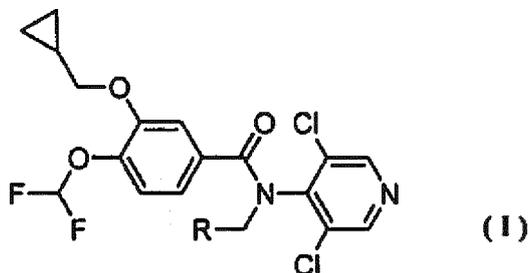
Los resultados se muestran en la Tabla 3. El compuesto del Ejemplo Comparativo 1 (roflumilast) no mostró permeabilidad cutánea incluso después de 24 horas, aunque los compuestos de los Ejemplos y Ejemplos de Referencia mostraron una permeabilidad cutánea suficiente. La Figura 1 muestra el cambio dependiente del tiempo de cantidades acumuladas de permeabilidad ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) de los compuestos de ensayo. Los compuestos de los Ejemplos 1 a 3, 5 y 6 mostraron una permeabilidad cutánea elevada en comparación con el compuesto del Ejemplo Comparativo 1 (roflumilast).

[Tabla 3]

	$J_{max}$ [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ]	Cantidad Acumulada de Permeabilidad durante 24 horas [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]
Ejemplo de referencia 1	0,9	7,2
Ejemplo de Referencia 2	9,5	56,9
Ejemplo 1	1,2	12,1
Ejemplo 2	10,7	157,7
Ejemplo 3	3,2	51,0
Ejemplo 5	8,5	163,5
Ejemplo 6	1,2	17,6
Ejemplo Comparativo 1	0,0	0,0

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

donde R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un grupo ciano.

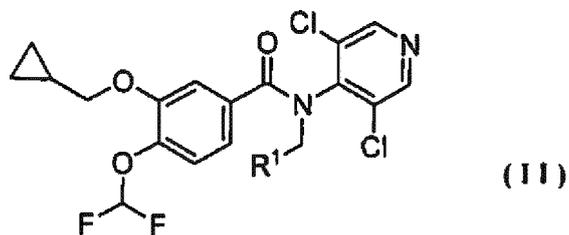
10 2. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o un grupo ciano.

3. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R es un grupo hidroximetilo, un grupo metoxi o un grupo ciano.

15

4. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R es un grupo hidroximetilo o un grupo ciano.

20 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por medio de la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente del mismo:



25 donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un grupo ciano.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, donde la composición farmacéutica es un inhibidor PDE4.

30 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, donde la composición farmacéutica es un agente terapéutico para una enfermedad o afección contra la cual la inhibición de PDE4 resulta eficaz.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la enfermedad o afección es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

35

**Fig.1**

Cantidad Acumulada de Permeabilidad : Disolución de DMSO al 1 %

