



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 277 828**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

A61K 31/21 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00904556 .8**

86 Fecha de presentación : **25.01.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1146866**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2001**

54

Título: **Un método para tratar pacientes con acné, administrando un inhibidor de PDE de GMP cíclico.**

30

Prioridad: **29.01.1999 US 239840**
20.08.1999 US 378660

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

73

Titular/es: **OSI Pharmaceuticals, Inc.**
Suite 110, 58 South Service Road
Melville, New York 11747, US

72

Inventor/es: **Menander, Kerstin, B. y**
Mayle, Mark, Jeffrey

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 277 828 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

Un método para tratar pacientes con acné, administrando un inhibidor de PDE de GMP cíclico.

5 Esta solicitud reivindica prioridad bajo el 35 U.S.C. § 120 para la Solicitud de Patente de EE.UU. No. de serie 09/378.660 presentada el 20 de agosto de 1999, y para la Solicitud de Patente de EE.UU. No. de serie 09/239.840 presentada el 29 de enero de 1999.

Antecedentes de la invención

10 El acné es una enfermedad de la piel que a menudo marca a los afectados, y puede afectar a pacientes en la juventud -típicamente los años de adolescencia- cuando sus propias imágenes son lo más delicado. Las marcas son comúnmente permanentes incluso si el estado se trata con medicaciones. Algunos pacientes experimentan síntomas bien entrada la madurez.

15 Se cree que el acné es causado típicamente cuando las glándulas sebáceas se obstruyen debido a los detritus de células de la piel y a un exceso de un tipo específico de bacteria de la piel. Las glándulas sebáceas están localizadas dentro de la capa de la dermis de la piel junto con el tallo piloso. La queratina y otros compuestos químicos asociados a la piel pueden obstruir el tallo piloso y la glándula sebácea. La bacteria, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), que está siempre presente, se multiplica en un grado mucho mayor cuando las glándulas sebáceas están obstruidas debido a que la bacteria prefiere un medio anaeróbico, que está presente cuando las glándulas se obstruyen.

20 La *P. acnes* produce una enzima lipasa que hidroliza los triglicéridos de la glándula sebácea a ácidos grasos libres. Los ácidos grasos junto con proteínas bacteriales y queratina pueden irritar los tejidos de la piel. Esto puede conducir a una respuesta inflamatoria y a la formación de una lesión de acné.

25 Aunque la causa exacta del acné es desconocida, las hormonas, la genética y los factores medioambientales todos parece jugar un papel. Los andrógenos, tales como la testosterona, juegan un papel importante en el desarrollo de lesiones de acné. Esto se evidencia por la correlación del comienzo de la pubertad y el desarrollo del acné, y el hecho de que el acné es generalmente más severo en varones que en mujeres.

30 El tipo de tratamientos de acné actualmente recomendado depende del tipo y la severidad del acné. Se pueden usar unos pocos medicamentos de venta sin receta (por ejemplo, peróxido de benzoilo y ácido salicílico) para las formas suaves de acné, pero no son efectivos para los casos moderados y severos de acné.

35 Se usa a menudo Tretinoína (Retin-A) en combinación con o como sustituto del tratamiento con peróxido de benzoilo. La tretinoína es un derivado de la vitamina A y está disponible para uso tópico. Actúa para prevenir la formación de comedones por medio de su efecto de antiqueratinización. Los efectos secundarios de la tretinoína incluyen la elevada sensibilidad a la exposición a la luz del sol y la irritación local.

40 Se usan a veces antibióticos tópicos para el tratamiento de pacientes con acné inflamatorio de ligero a moderado, pero no son efectivos contra el acné inflamatorio más severo. En la medida en que los antibióticos tienen efectos contra formas más severas de acné (es decir, inflamatorio), los antibióticos se deben administrar sistémicamente, usualmente a altas dosis (por ejemplo, de 500 a 2.000 mg/día) inicialmente, seguido de dosis de mantenimiento (por ejemplo, de 250 a 500 mg/día). El antibiótico más comúnmente prescrito es tetraciclina, pero también se usan eritromicina y minociclina. Tales antibióticos, particularmente a altas dosis pueden conducir a efectos secundarios que incluyen síntomas gastrointestinales tales como náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, sarpullidos y otras reacciones alérgicas. Las tetraciclinas pueden causar también daño fetal si se usan durante el embarazo.

45 La terapia hormonal es otro enfoque del tratamiento del acné basado en la implicación de andrógenos en el desarrollo de acné. La terapia de estrógenos puede ser efectiva, pero su utilidad está particularmente limitada en los varones por los efectos secundarios tales como ginecomastia, supresión de los testículos, y efectos indeterminados sobre el crecimiento esquelético.

50 Se ha usado isotretinoína (AC CUTANE™) en el tratamiento de acné noduloquístico severo. La terapia de ACCUTANE™ puede conducir a una mejora del acné y puede, en algunos casos, exhibir el potencial para prevenir las más permanentes marcas del acné inflamatorio. Los severos efectos secundarios del ACCUTANE™, sin embargo, son a menudo prohibitivos. Piel seca, ojos secos, dolor de cabeza, debilitamiento del pelo, dolor musculoesquelético, y otras complicaciones pueden ser el resultado del tratamiento con ACCUTANE™. Debido a su queratogenicidad, el ACCUTANE™ no debe ser usado por mujeres que están embarazadas o pueden llegar a estar embarazadas.

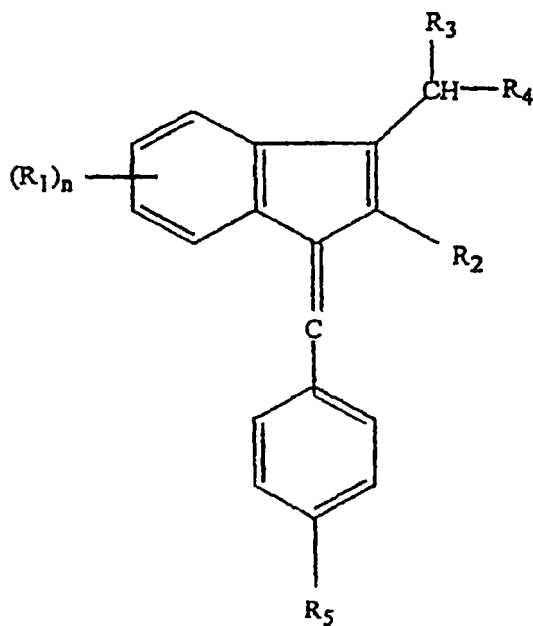
55 De este modo, hasta la fecha, hay típicamente una compensación entre eficacia y efectos secundarios, particularmente en el tratamiento de las formas más severas de acné. Por consiguiente, se desea un tratamiento efectivo del acné, particularmente sus más severas formas, con efectos secundarios clínicamente insignificantes.

Breve sumario de la invención

Esta invención se refiere a un método para tratar el acné administrando a un paciente afectado una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) de GMP cíclico (cGMP), preferentemente un inhibidor de PDE5 y/o PDE2. Con tal inhibidor, el acné se puede tratar con mínimos efectos secundarios asociados a las medicaciones de acné convencionales.

Descripción detallada de la invención

El inhibidor de cGMP PDE es, según la presente invención, un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

en la que R^1 se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi que tiene de 1 a 8 carbonos, hidroxilo, alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos, mercaptoalquilo que tiene de 1 a 8 carbonos, alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 carbonos, alquilamino que tiene de 1 a 8 carbonos, dialquilamino que tiene de 1 a 8 carbonos, amino, nitro, nitrilo, carboxilato de alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos, $-CO_2H$, y sulfonamido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos,

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos, hidroxilo y amino;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en $-COM$ y CH_2OH , en la que M se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi que tiene de 1 a 8 carbonos substituido; amino, alquilamino, dialquilamino, N-morfolino, hidroxialquilamino, polihidroxiamino, dialquilaminoalquilamino, aminoalquilamino y el grupo OMe , en el que Me es un catión;

R_5 es un alquilsulfonilo; y n es un número entero de 0 a cuatro;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos preferidos dentro del alcance de la Fórmula I incluyen aquellos en los que R_1 es halógeno; n es 1; R_2 es alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos; M es hidroxilo; y R_3 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos. Los compuestos más preferidos útiles en el método terapéutico de esta invención incluyen aquellos en los que R_1 es 5-fluoro; n es 1; R_2 es metilo; M es hidroxilo; y R_3 es hidrógeno.

El compuesto más preferido de Fórmula I para tratar el acné es exisulind. La fórmula química del exisulind es ácido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfonil-bencilideno)-3-indenil-acético. Las características inhibitorias de la PDE de cGMP específico de exisulind se citan en la patente de EE.UU. No. 5.858.694. Los estudios clínicos han demostrado que el exisulind es generalmente bien tolerado por los pacientes, no se han publicado efectos secundarios clínicamente relevantes, y se puede usar con seguridad por los seres humanos.

Tal como se usa aquí, el término "acné" incluye los distintos tipos conocidos de acné y trastornos de la piel relacionados, que incluyen acné vulgaris, acné conglobata, acné fulminans, pioderma facial, acné keloidalis, cloracné

ES 2 277 828 T3

y acné esteroideo. La forma más común de acné es acné vulgaris, que está caracterizado por dos tipos de lesiones, inflamatorias y no inflamatorias. Las lesiones no inflamatorias incluyen comedones abiertos (puntos negros) y comedones cerrados (puntos blancos) y están caracterizadas por un infiltrado linfocítico. Las lesiones inflamatorias pueden ser superficiales o profundas. Las lesiones inflamatorias superficiales incluyen pápulas y pústulas, y las lesiones inflamatorias profundas consisten en quistes y nódulos. Las lesiones inflamatorias incluyen aquellas caracterizadas por la ruptura de la pared folicular y la agregación de neutrófilos y células mononucleares. El acné vulgaris y las otras formas de acné que se pueden tratar administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I se describen con más detalle en Principles and Practice of Dermatology, Chapter 70: Acne and Related Disorders, W. Mitchell Sams, Jr. and Peter J. Lynch eds., 1990.

Tal como se usa aquí, el término “alquilo” se refiere a grupos alquilo lineal ramificado o cíclico y a grupos arilalquilo substituidos.

El término “alcoxi” se refiere a grupos alcoxi que tienen de 1 a 8 carbonos, incluyendo disposiciones lineales, ramificadas o cíclicas.

La expresión “alquilmercapto que tiene de 1 a 8 carbonos” se refiere a un grupo sulfuro que está substituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos, y la expresión “alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 carbonos” se refiere a un grupo sulfona que está substituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos.

La expresión “alquilcarboxilato que tiene de 1 a 8 carbonos” se refiere a un grupo carboxilato que está substituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales de adición de ácido no tóxico y a sales de metal alcalinotérreo de los compuestos de Fórmula I. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de tales compuestos, o separadamente haciendo reaccionar las funciones ácido o base libres con una base o ácido orgánico apropiados, por ejemplo. Las sales de adición de ácido representativas incluyen las sales de hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, bisulfato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, mesilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfato. Las sales de metal alcalino y alcalinotérreo representativas incluyen las sales de sodio, calcio, potasio y magnesio.

Se apreciará que ciertos compuestos de Fórmula I pueden poseer un átomo de carbono asimétrico y son de este modo capaces de existir como enantiómeros. A menos que se especifique de otro modo, esta invención incluye tales enantiómeros, incluyendo cualquier racemato. Los enantiómeros separados se pueden sintetizar a partir de materiales de partida quirales, o los racematos se pueden resolver por procedimientos convencionales que son bien conocidos en la técnica de la química tales como cromatografía quiral, cristalización fraccionada de sales diastereoisómeras y similares.

Los compuestos de Fórmula I pueden existir también en forma de isómeros Z y E; es preferido el isómero Z.

Como se advierte anteriormente, los compuestos preferidos dentro del alcance de la Fórmula I incluyen aquellos en los que R₁ es halógeno; n es 1; R₂ es alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos; M es hidroxilo; y R₃ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos. Los compuestos más preferidos útiles para tratar el acné incluyen aquellos en los que R₁ es 5-fluoro; n es 1; R₂ es metilo; M es hidroxilo; y R₃ es hidrógeno.

El compuesto más preferido de Fórmula I para tratar el acné es exisulind, ácido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfonilbencilideno)-3-indenil-acético o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las PDEs de GMP cíclico incluyen la fosfodiesterasa de GMP de unión, de GMP cíclico específico (designada cGB-PDE) que es una isoenzima de la familia genética de la fosfodiesterasa 5 (de aquí en adelante “PDE5”). La PDE5 se describe más completamente por Beavo, *et al.*, en las patentes de EE.UU Nos. 5.652.131 y 5.702.936. Otra cGMP PDE es la PDE estimulada por cGMP (designada cGS-PDE) que es una isoenzima de la familia genética de la fosfodiesterasa 2 (de aquí en adelante “PDE2”). La PDE2 se describe más completamente por Martins *et al.*, en J. Biol. Chem., 257: 1973-1979, 1982, y por Yang *et al.*, en Biochem. Biophys. Res. Comm., 205: 1850-1858, 1994.

La expresión “cGMP PDE” tal como se usa aquí se refiere a enzimas tales como PDE2 y PDE5 y cualquiera de sus isoformas.

La expresión “inhibición de la cGMP PDE” se refiere a la inhibición de por lo menos la PDE2, o la inhibición de por lo menos la PDE5, o la inhibición de por lo menos una combinación de los dos tipos de enzimas. La expresión “inhibidor de la cGMP PDE” se refiere a un inhibidor que inhibe la actividad de por lo menos la PDE2, o que inhibe la actividad de por lo menos la PDE5, o que inhibe la actividad de por lo menos una combinación de los dos tipos de enzimas.

En estudios clínicos para usos distintos del acné, se ha demostrado que se puede administrar exisulind con seguridad a pacientes humanos. En estudios con pacientes adultos, pacientes con colonos intactos recibieron exisulind a una dosis de 400 mg/día, y los pacientes que habían sufrido previamente una colectomía recibieron exisulind a una dosis

ES 2 277 828 T3

de 600 mg/día. En otro estudio con pacientes adultos, los pacientes recibieron 500 mg/día de exisulind. En un estudio que incluía pacientes pediátricos, la dosis de exisulind usada variaba de 250 a 300 mg por día.

5 En estos estudios, la exisulind es generalmente bien tolerada en los pacientes. No se han publicado efectos secundarios clínicamente relevantes. Se determinó que la dosis máxima tolerada (MTD) era de 600 mg/día en pacientes con colectomias, y de 400 mg/día en el grupo con cólores intactos. La MTD más baja en los pacientes con cólores intactos es debida a que algunos de los pacientes experimentaron una elevación sintomática reversible moderada de los ensayos de la función hepática. Estas elevaciones eran completamente reversibles al detener el fármaco. Adicionalmente, después de que un paciente con enzimas hepáticas elevadas deja de recibir el fármaco durante aproximadamente una
10 semana, el paciente puede a continuación continuar el tratamiento con seguridad con la misma o más elevada dosis terapéutica, es decir, las dosis mencionadas anteriormente. Las elevaciones parecen estar relacionadas con la dosis y se han visto principalmente a dosis por encima de la dosis máxima tolerada. Hay un grupo de 18 pacientes que recibieron exisulind con una dosis diaria de 600 mg/día durante un periodo prolongado de tiempo sin tales efectos secundarios clínicamente significativos. Trece de esos pacientes recibieron exisulind durante más de tres años.

15

Otros ejemplos de inhibidores de PDE de cGMP específico incluyen MY-5445 y dipiridamol.

Los compuestos adicionales que pueden ser útiles en la práctica de esta invención incluyen aquellos descritos en los documentos GB 2 063 249 A, GB 2 063 249 A, EP 0 607 439 A1, US 4.101.548, US 4.001.238, US 4.001.237, US 3.920.636, US 4.060.615, WO 97/03985, EP 0 607 439 A1, US 4.101.548, US 4.001.238, US 4.001.237; US 3.920.636, US 4.060.615, WO 97/03985, EP 0 395 328, US 4.209.623, EP 0 395 328, US 4.209.623, US 5.354.571, EP 0 428 268 A2, US 5.354.571, EP 0 428 268 A2, 807.826, US 3.031.450, US 3.322.755, US 5.401.774, 807.826, US 3.031.450, US 3.322.755, US 5.401.774, US 5.147.875, PCT WO 93/12095, US 5.147.875, PCT WO 93/12095, US 4.885.301, WO 93/07149, EP 0 349 239 A2, EP 0 352 960 A2, EP 0 526 004 A1, EP 0 463 756 A1, EP 0 607 439
25 A1, EP 0 607 439 A1, WO 94/05661, EP 0 351 058, US 4.162.316, EP 0 347 146, US 4.407.404, US 5.614.530, US 5.488.055, WO 97/03985, WO 97/03675, WO 95/19978, US 4.880.810, WO 98/08848, US 5.439.895, US 5.614.627, PCT US 94/01728, WO 97/24334, WO 98/06722, PCT/JP97/03592, WO 98/23597, WO 94/29277, WO 98/14448, WO 97/03070, WO 98/38168, WO 96/32379, y PCT/GB98/03712.

30 Los compuestos útiles en la práctica de esta invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas junto con vehículos farmacéuticamente aceptables para administración oral en forma sólida o líquida, o para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica o tópica, aunque los vehículos para la administración oral son los más preferidos.

35 Los vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, trociscos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el vehículo puede comprender por lo menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales vehículos pueden comprender también, como práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos, trociscos y píldoras, los vehículos pueden comprender también agentes
40 tampón. Se pueden preparar vehículos tales como comprimidos, píldoras o gránulos con revestimientos entéricos sobre las superficies de los comprimidos, píldoras o gránulos. Alternativamente, el compuesto entéricamente revestido se puede comprimir en forma de un comprimido, píldora o gránulo, y el comprimido, píldora o gránulo para la administración al paciente. Los revestimientos entéricos preferidos incluyen aquellos que se disuelven o desintegran en el pH del colon, tales como shellac o Eudraget S.

45

Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen formas de dosificación líquida para administración oral, por ejemplo, emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes comúnmente usados en la técnica, tales como agua. Además de tales diluyentes inertes, las composiciones pueden incluir también adyuvantes tales como agentes de humedecimiento, agentes emulsionantes y de suspensión, y
50 agentes endulzantes, aromatizantes y perfumantes.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables para administración tópica incluyen DMSO, alcohol o propilenglicol que se pueden emplear con parches u otro material de retención de líquido para mantener el medicamento en su lugar sobre la piel de modo que el medicamento no se seque.

55

Los vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración intravenosa incluyen disoluciones que contienen sales o azúcares farmacéuticamente aceptables. Los vehículos farmacéuticamente aceptables para la inyección intramuscular o subcutánea incluyen sales, aceites o azúcares farmacéuticamente aceptables.

60 Cuando se usa en su forma de ácido, un compuesto de Fórmula I útil en la práctica de esta invención se puede emplear en la forma de una sal del ácido farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, se pueden obtener sales de sodio o potasio neutralizando con una base (álcali) equivalente hidróxido metálico, mesilato o tosilato. Cuando el compuesto químico activo es una base, se puede usar como formulación aceptable neutralizándolo con un ácido apropiado tal como ácido clorhídrico. Se pueden usar vehículos tales como disolventes, agua, tampones, alcanoles, ciclodextranos y aralcanoles. Se pueden incluir otros agentes no tóxicos auxiliares, por ejemplo, polietilenglicoles, agentes
65 antimicrobianos y agentes humectantes.

ES 2 277 828 T3

El vehículo farmacéuticamente aceptable y los compuestos de esta invención se formulan en formas de dosificación unitaria para la administración a un paciente. Los niveles de dosificación de ingrediente activo (es decir, compuestos de esta invención) en la dosis unitaria se pueden variar para obtener una cantidad de ingrediente activo efectiva para conseguir la actividad según el método deseado de administración (es decir, oral o intravenosa). El nivel de dosificación seleccionado depende por lo tanto de la naturaleza del compuesto activo administrado, la ruta de administración, la duración deseada del tratamiento, y otros factores. Si se desea, la dosis unitaria puede ser tal que el requerimiento diario para el compuesto activo está en una dosis, o dividido en dosis múltiples para la administración, por ejemplo, de dos a cuatro veces por día.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención están preferentemente envasadas en un recipiente (por ejemplo, una caja o botella, o ambas) con material impreso apropiado (por ejemplo, un prospecto) que contiene indicaciones e instrucciones para el uso.

Los ejemplos 1-3 ilustran compuestos útiles en la práctica de la invención reivindicada. El ejemplo 4 describe los resultados clínicos con un paciente de 16 años de edad con acné vulgaris que fue tratado con exisulind. Los Ejemplos 5 y 6 ilustran la actividad inhibitoria de la cGMP PDE de varios compuestos de la presente invención.

Ejemplo 1

Ácido α -(1-p-metilsulfonilbencilideno)-2-metil-5-fluoro-3-indenil-acético

(A) ácido p-fluoro- α -metilcinámico

Se mezclan p-fluorobenzaldehído (200 g, 1,61 mol), anhídrido propiónico (3,5 g, 2,42 mol) y propionato de sodio (155 g, 1,61 mol) en un matraz de tres bocas, de 1 litro, lleno de nitrógeno. La mezcla se calienta gradualmente en un baño de aceite a 140°C. Después de 20 horas, el matraz se enfría a 100°C y se vierte en 8 litros de agua. El precipitado se disuelve añadiendo hidróxido de potasio (302 g) en 2 litros de agua. La disolución acuosa se extrae con éter, y los extractos de éter se lavan con disolución de hidróxido de potasio. Las capas acuosas combinadas se filtran, se acidifican con HCl concentrado, y se filtran; y el sólido recogido se lava con agua, produciendo por ello ácido p-fluoro- α -metilcinámico que se usa tal como se obtiene.

(B) ácido p-fluoro- α -metilhidrocinámico

A ácido p-fluoro- α -metilcinámico (177,9 g, 0,987 mol) en 3,6 litros de etanol se añaden 11,0 g de 5% Pd/C y la mezcla se reduce a temperatura ambiente con hidrógeno a una presión de 275,6 kPa; el rendimiento es 13,95-14,4 kg (97% del teórico). Después de que se filtra el catalizador, se concentra el filtrado a vacío para dar el producto ácido p-fluoro- α -metilhidrocinámico que se usa sin pesar en la siguiente etapa.

(C) 6-fluoro-2-metilindanona

A ácido polifosfórico (932 g) a 70°C en el baño de vapor se añade ácido p-fluoro- α -metilhidrocinámico (93,2 g, 0,5 mol) lentamente con agitación. La temperatura se eleva gradualmente a 95°C, y la mezcla se mantiene a esa temperatura durante 1 hora. La mezcla se deja enfriar y se añade a 2 litros de agua. La capa acuosa se extrae con éter, la disolución de éter se lava dos veces con disolución saturada de cloruro de sodio, disolución de Na₂CO₃ al 5%, agua, y a continuación se seca. El filtrado de éter se concentra con 200 g de gel de sílice y se añade a una columna de 2,25 kg de gel de sílice envasada con 5% de éter en éter de petróleo. La columna se eluye con 5-10% de éter en éter de petróleo seguido de TLC para dar 6-fluoro-2-metilindanona.

(D) ácido 5-fluoro-2-metilindenil-3-acético

Una mezcla de 6-fluoro-2-metilindanona (18,4 g, 0,112 g.mol), ácido cianoacético (10,5 g, 0,123 mol), ácido acético (6,6 g) y acetato de amonio (1,7 g) en tolueno seco (15,5 ml) se calienta a reflujo con agitación durante 21 horas, a medida que el agua liberada se recoge en una trampa de Dean-Stark. El tolueno se concentra, y el residuo se disuelve en 60 ml de etanol caliente y 14 ml de disolución acuosa de hidróxido de potasio 2,2N. Se añaden 22 g de KOH al 8,5% en 150 ml de agua, y la mezcla se calienta a reflujo durante 13 horas en nitrógeno. El etanol se retira a vacío, se añade agua (500 ml), y la disolución acuosa se lava bien con éter, y a continuación se hierve con carbón vegetal. El filtrado acuoso se acidifica a pH 2 con ácido clorhídrico al 50%, se enfría, y se recoge el precipitado. De este modo se obtiene ácido 5-fluoro-2-metilindenil-3-acético (P.f. 164-166°C).

(E) ácido 5-fluoro-2-metil-1-(p-metiltiobencilideno)-3-indenil-acético

Se calientan ácido 5-fluoro-2-metil-3-indenilacético (15 g, 0,072 mol), p-metiltiobenzaldehído (14,0 g, 0,091 mol) y metóxido de sodio (13,0 g, 0,24 mol) en metanol (200 ml) a 60°C en nitrógeno con agitación durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en agua con hielo (750 ml), se acidifica con ácido clorhídrico 2,5N, y el sólido recogido se tritura con un poco de éter para producir ácido 5-fluoro-2-metil-1-(p-metiltiobencilideno)-3-indenil-acético (P.f. 187-188,2°C). U.V. en metanol λ max. 348 (E% 500), 258 (557), 258 (495), 353 (513), 262,5 (577), 242,5 (511).

ES 2 277 828 T3

(F) ácido 5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfinilbencilideno)-3-indenil-acético

A una disolución de ácido 5-fluoro-2-metil-1-(p-metiltiobencilideno)-3-indenil-acético (3,4 g, 0,01 mol) en una mezcla de metanol (250 ml) y acetona (100 ml) se añade una disolución de peryodato de sodio (3,8 g, 0,018 mol) en agua (50 ml) con agitación. Se añade agua (450 ml) después de 18 horas, y los disolventes orgánicos se retiran a vacío por debajo de 30°C. El producto precipitado se filtra, se seca y se recristaliza en acetato de etilo para dar ácido 5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfinilbencilideno)-3-indenil-acético. Al repetir la cristalización en acetato de etilo se obtiene ácido cis-5-fluoro-2-metil-(p-metilsulfinilbencilideno)-3-indenil-acético, P.f. 184-186°C. U.V. en metanol; λ max. 328 (E% 377), 286(432), hombro a 257,2(413), 227(548). Medidas adicionales revelan la existencia de un segundo polimorfo de ácido cis-5-fluoro-2-metil-(p-metilsulfinilbencilideno)-3-indenil-acético, P.f. 179-181°C.

(G) ácido 5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfonilbencilideno)-3-indenil-acético

Se prepara ácido 5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfonilbencilideno)-3-indenil-acético añadiendo metóxido de sodio (4,4M en MeOH, 68,5 ml, 0,3 mol) gota a gota a una mezcla agitada y fría de ácido 5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfinilbencilideno)-3-indenil-acético (100 g, 0,281 mol) en metanol (250 ml) y acetonitrilo (500 ml). Se añaden bicarbonato de sodio (0,56 mol) y peróxido de hidrógeno (al 30% en agua, 0,56 mol) y se deja reaccionar durante 18 horas a -10°C. Se separa por filtración el exceso de bicarbonato de sodio, y el filtrado frío (0°C) se neutraliza gota a gota hasta pH 7 con ácido clorhídrico 1M (350 ml). El producto resultante se filtra a continuación y se lava con metanol. Un sistema se cromatografía en capa fina para verificar la pureza utiliza cloroformo:metil-isobutil-cetona (8:2); el valor de R_f es 0,21. Se puede usar una combinación de tetrahidrofurano/éter diisopropílico para la recristalización del producto. El rendimiento de la reacción es 89% ($R_1=5$ -fluoro; $R_2=CH_3$; R_3 =hidrógeno; $R_4=COOH$; $R_5=CH_3SO_2$; $n=1$).

Fórmula: $C_{20}H_{17}FO_4S$

Masa molecular: 372,41 g/mol

Punto de fusión: 204-206°C

1H RMN [ppm] (DMSO- d_6): 2,16 (s, 3, $-CH_3$); 3,30 (s, 3, $-SO_2-CH_3$); 3,59 (s, 2, $-CH_2-C=O$); 6,70-7,17 (m, 3, ar.); 7,38 (s, 1, $=CH-$); 7,78-8,04 (AB, 4, $-Ph-SO_2-$).

HPLC (columna C-18, 50% ácido acético (2%)/50% acetonitrilo, 1,5 ml/min): 3,21 min

IR[cm^{-1}] (KBr): 1710 C=O; 1310 S=O; 1180 C-F; 1140 S=O.

Se prepara ácido α -[1-(p-metilsulfonilbencilideno)-2-metil-5-fluoro-3-indenil]propiónico por procedimientos similares conocidos en la técnica.

Ejemplo 2

Ester metílico de ácido α -(1-p-metilsulfonilbencilideno)-2-metil-5-fluoro-3-indenil-acético

Se prepara ácido 5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfonilbencilideno)-3-indenil-acético por el procedimiento del Ejemplo 1, y se convierte en el derivado de éster metílico por el siguiente procedimiento. Se añade metóxido de sodio (4,4M en metanol, 1,36 ml, 0,006 mol) a una disolución fría agitada (0°C) de ácido 5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfonilbencilideno)-3-indenil-acético (1,04 g, 0,0028 mol) en metanol (5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se deja caer en ácido clorhídrico concentrado (50 ml) y se extrae con cloruro de metileno (3x25 ml). La capa orgánica se extrae con bicarbonato de sodio saturado (3x 25 ml), se seca con sulfato de sodio y se concentra a vacío. El aceite resultante se cristaliza en tetrahidrofurano/hexano para dar 0,2 g del compuesto deseado. El punto de fusión es 165-166°C ($R_1=5$ -fluoro; $R_2=CH_3$; R_3 =hidrógeno; $R_4=COOCH_3$; $R_5=CH_3SO_2$; $n=1$).

Otros ésteres metílicos de compuestos de Fórmula I útiles en esta invención se pueden preparar de una manera similar.

Ejemplo 3

(Z)-5-fluoro-2-metil-1-(4-metilsulfonilbencilideno)-1H-3-indenil-(2-hidroxi)etano

(A) metil-5-fluoro-2-metil-1H-3-indenilacetato

Se añade nitrosometilurea (99,5 mol) en porciones a una mezcla fría (0°C) de KOH acuoso al 50% y dietiléter (150 ml) a 0°C. La disolución amarilla de éter de diazometano (nota: explosivo) se separa, se lava con agua, y se añade en porciones a una disolución de ácido 5-fluoro-2-metilindeno-3-acético (90 mmol) en diclorometano (200 ml). Cuando cesa el desprendimiento de N_2 , la reacción es completa. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se recristaliza en hexano para dar metil-5-fluoro-2-metil-3-indenilacetato (rendimiento 93%; P.f. 53°C).

ES 2 277 828 T3

(B) 5-fluoro-2-metil-1H-3-indenil-(2-hidroxi)etano

5 A una disolución de metil-5-fluoro-2-metil-3-indenil-acetato (24 g) en THF seco (300 ml) se añade hidruro de aluminio y litio (6,9 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El exceso de LiAlH_4 se destruye con disolución acuosa saturada de NaHSO_4 . La fase orgánica se concentra a vacío, y el producto en bruto se purifica vía cromatografía en columna de gel de sílice, elución con cloruro de metileno. El residuo se recrystaliza en hexano para dar 5-fluoro-2-metil-1H-3-indenil-(2-hidroxi)etano (rendimiento 63%; P.f. 65-66,5°C).

(C) (Z)-5-fluoro-2-metil-1-(4-metilsulfonilbencilideno)-1H-3-indenil-(2-hidroxi)etano

10 Se calientan 5-fluoro-2-metil-1H-3-indenil-(2-hidroxi)etano (15 g, 0,072 mol), p-metilsulfonilbenzaldehído (14,0 g, 0,091 mol) y metóxido de sodio (13,0 g, 0,24 mol) en metanol (200 ml) a 60°C en nitrógeno con agitación durante 6 horas. La mezcla de reacción se vierte en hielo-agua (750 g) y se acidifica con ácido clorhídrico 2,5N. El sólido recogido se tritura con un poco de éter para producir (Z)-5-fluoro-2-metil-1-(p-metilsulfonilbencilideno)-1H-3-indenil-(2-hidroxi)etano. La recrystalización del producto de reacción en bruto da como resultado la separación de la mezcla de isómeros geométricos (Z/E) y da el compuesto del título ($R_1=5\text{-fluoro}$; $R_2=\text{CH}_3$; $R_3=\text{H}$; $R_4=\text{CH}_2\text{OH}$; $n=1$; $R_5=\text{CH}_3\text{SO}_2$).

20 Fórmula: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FO}_3\text{S}$

Masa molecular: 358,43 g/mol

Punto de fusión: 118°C

25 ^1H RMN [ppm] (DMSO-d_6): 2,14 (s, 3, $-\text{CH}_3$); 2,71 (t, 3, $-\text{CH}_2-$); 3,29 (s, 3, $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$); 3,55 (m, 3, $-\text{CH}_2-\text{O}$); 4,70 (m, 1, $-\text{OH}$), 6,68-7,14 (m, 3, ar.); 7,30 (s, 1, $=\text{CH}$); 7,76-8,03 (AB, 4, $-\text{Ph}-\text{SO}_2-$).

IR[cm^{-1}] (KBr): 3440 OH; 1300 S=O; 1170 C-F; 1140 S=O.

30 Ejemplo 4

Resultados clínicos con un paciente con acné vulgaris

35 A un paciente masculino de 16 años de edad con acné vulgaris se le dio una composición farmacéutica que contiene 125 mg de un inhibidor de la PDE de cGMP específico, exisulind (el compuesto del Ejemplo 1), dos veces diariamente durante 8 semanas. Al final de este tiempo, se observó que el acné del paciente disminuía apreciablemente en intensidad. Dado que el paciente estaba tolerando esa dosis diaria bastante bien, se incrementó su dosis de exisulind hasta 150 mg dos veces diariamente, durante unas 8 semanas adicionales. Al final de este segundo periodo de 8 semanas, el acné del paciente había desaparecido completamente, y el paciente no se quejó de ningún efecto secundario, clínicamente significativo o no. El paciente continuó con el fármaco durante seis meses sin ninguna manifestación significativa de acné durante ese tiempo.

45 La formulación farmacéutica para la composición farmacéutica que contiene 150 mg tomada por este paciente contenía exisulind (150 mg), lactosa monohidrato (207 mg), croscaramelosa de sodio (15 mg), dióxido de silicio coloidal (1 mg), estearato de magnesio (6,3 mg) y laurilsulfato de sodio (0,7 mg) encapsulados en una cápsula de gelatina nº 1. El exisulind se obtuvo de Zambon Group, S.p.A., de Milan, Italia. La formulación farmacéutica para la composición que contiene 125 mg se formuló con menos exisulind, y más excipientes para llenar la cápsula.

50 Las formas más grandes de dosificación para adultos simplemente contienen más ingrediente activo y menos excipiente. También se pueden formular dosis pediátricas o de adulto en forma de comprimido de dosificaciones apropiadas.

Ejemplo 5

55 *Actividad de inhibición de la PDE de cGMP específico*

60 La actividad de la fosfodiesterasa de cGMP específico se puede determinar usando métodos conocidos en la técnica, tales como un método que usa ^3H -GMP cíclico (monofosfato de 3',5'-guanosina cíclico) como sustrato para la enzima PDE5 (Thompson, W.J., Teraski, W.L., Epstein, P.M., Strada, S.J., *Advances in Cyclic Nucleotide Research*, 10:69-92, 1979). Usando tales técnicas, se determinaron para los compuestos anteriores los valores de inhibición de cGMP específico expuestos en la Tabla 1:

65

ES 2 277 828 T3

TABLA 1

Compuesto	% de inhibición de PDE5 a 10 mM
Ejemplo 1	39
Ejemplo 2	50
Ejemplo 3	80

Ejemplo 6

15 *Actividad de inhibición de la PDE de cGMP estimulado*

La actividad de la fosfodiesterasa de cGMP se puede determinar usando los métodos referenciados en el Ejemplo 5, anterior. Usando tales técnicas, se determinó el valor de IC_{50} para la inhibición de PDE2 por el compuesto del Ejemplo 1, exisulind, como se muestra en la Tabla 2.

TABLA 2

Compuesto	IC_{50} para PDE2
Ejemplo 1	300 μ m

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de la fórmula:

5

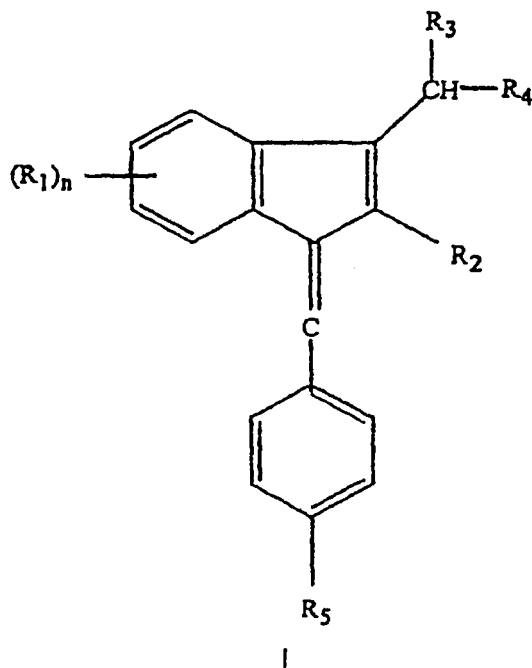
10

15

20

25

30



35

en la que R_1 se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi que tiene de 1 a 8 carbonos, hidroxilo, alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos, mercaptoalquilo que tiene de 1 a 8 carbonos, alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 carbonos, alquilamino que tiene de 1 a 8 carbonos, dialquilamino que tiene de 1 a 8 carbonos, amino, nitro, nitrilo, carboxilato de alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos, $-CO_2H$, y sulfonamido;

40

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos, hidroxilo y amino;

45

R_4 se selecciona del grupo que consiste en $-COM$ y CH_2OH , en la que M se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi que tiene de 1 a 8 carbonos sustituido; amino, alquilamino, dialquilamino, *N*-morfolino, hidroxialquilamino, polihidroxiamino, dialquilaminoalquilamino, aminoalquilamino y el grupo OMe , en el que Me es un catión;

R_5 es un alquilsulfonilo; y n es un número entero de 0 a cuatro;

50

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del acné.

2. El uso según la reivindicación 1, en el que R_1 es halógeno y n es 1.

55

3. El uso según la reivindicación 2, en el que R_1 es 5-fluoro.

4. El uso según la reivindicación 2, en el que R_2 es alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos.

5. El uso según la reivindicación 4, en el que R_2 es metilo.

60

6. El uso según la reivindicación 4, en el que M es hidroxilo; y R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 8 carbonos.

7. El uso según la reivindicación 6, en el que R_3 es hidrógeno.

65

8. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido (*Z*)-5-fluoro-2-metil-1-(*p*-metilsulfonilbencilideno)-3-indenil-acético o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

ES 2 277 828 T3

9. El uso de una cantidad fisiológicamente efectiva de un compuesto seleccionado del grupo:

ácido α -(1-p-metilsulfonilbencilideno)-2-metil-5-fluoro-3-indenil-acético,

5 ácido α -[(1-p-metilsulfonilbencilideno)-2-metil-5-fluoro-3-indenil]-propiónico,

éster metílico de ácido α -(1-p-metilsulfonilbencilideno)-2-metil-5-fluoro-3-indenil-1-acético, y

10 (Z)-5-fluoro-2-metil-1-(4-metilsulfonilbencilideno)-1H-3-indenil-(2-hidroxi)etano,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para tratar un paciente con acné.

15 10. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto es hidrocloreuro de (Z)-5-fluoro-2-metil-(4-piridilideno)-3-(N-bencil)indenilacetamida.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65