

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 554**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2013 PCT/EP2013/056864**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13149986**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2013 E 13713199 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020 EP 2833884**

54 Título: **Uso de inhibidores de CCR3**

30 Prioridad:

03.04.2012 EP 12162937

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

12.03.2021

73 Titular/es:

**ALKAHEST, INC. (100.0%)
125 Shoreway Road, Suite D
San Carlos, CA 94070, US**

72 Inventor/es:

**NIVENS, MICHAEL CHADHAM;
BOUYSSOU, THIERRY;
GOEGGEL, ROLF y
SEITHER, PETER**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

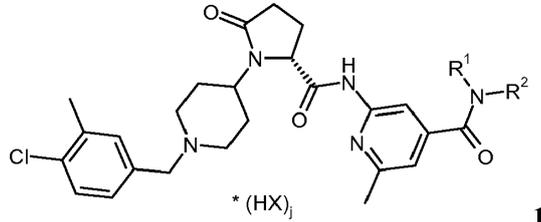
ES 2 811 554 T3

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

Uso de inhibidores de CCR3

La presente invención se refiere a inhibidores de CCR3 de fórmula 1,



5 en los que

- R¹ es H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆;
 R² es H, alquilo C₁₋₆;
 X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato
 j es 1 o 2.

para su uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de poliposis nasal, esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, gastritis eosinofílica y enteritis eosinofílica), síndrome hipereosinofílico y síndrome de Churg Strauss.

10 **Información antecedente**

Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas, de peso molecular de 6-15 kDa, que se liberan por una amplia variedad de células para atraer y activar, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y neutrófilos (revisado en Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998); Rollins, *Blood*, 90, 909-928 (1997); Lloyd, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 3, 443-448 (2003); Murray, *Current Drug Targets.*, 7, 579-588 (2006); Smit, *Eur J Pharmacol.*, 533,277-88 (2006)

Hay dos clases principales de quimiocinas, CXC y CC, en función de si las dos primeras cisteínas en la secuencia de aminoácidos están separadas por un solo aminoácido (CXC) o son adyacentes (CC). Las quimiocinas CXC, tales como la interleucina-8 (IL-8), la proteína 2 activadora de neutrófilos (NAP2) y la proteína de actividad estimuladora del crecimiento del melanoma (MGSA), son quimiotácticas principalmente para neutrófilos y linfocitos T, mientras que las quimiocinas CC, tales como RANTES, MIP-1a, MIP-1, las proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5) y las eotaxinas (-1, -2 y -3) son quimiotácticas para, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, mastocitos, células dendríticas y basófilos. También existen las quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiocinas C) y fractalquina (una quimiocina CXXXC) que no se encuentran en ninguna de las principales subfamilias de las quimiocinas.

Las quimiocinas se unen a receptores específicos de la superficie celular que pertenecen a la familia de las proteínas del séptimo dominio transmembrana acoplado a la proteína G (revisado en Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15, 159-165 (1994); Murphy, *Pharmacol. Rev.*, 54 (2):227-229 (2002); Allen, *Annu. Rev. Immunol.*, 25, 787-820 (2007)) que se denominan "receptores de quimiocinas". Al unirse a sus ligandos afines, los receptores de quimiocinas transducen una señal intracelular a través de las proteínas G triméricas asociadas, lo da como resultado, entre otras respuestas, un aumento rápido de la concentración de calcio intracelular, activación de proteínas G, cambios en la forma celular, aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación, promoción de la migración, supervivencia y proliferación celular. Existen al menos once receptores de quimiocinas humanos que se unen o responden a las quimiocinas CC con los siguientes patrones característicos: CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-1a, MCP-3, MCP-4, RANTES] (Ben-Barruch, y otros, *Cell*, 72, 415-425 (1993), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR-2B" o "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 2752-2756 (1994), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR3 (o "CKR-3" o "CC-CKR-3") [eotaxina-1, eotaxina-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiere, y otros, *J. Biol. Chem.*, 270, 16491-16494 (1995), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [TARC, MIP-1a, RANTES, MCP-1] (Power y otros, *J. Biol. Chem.*, 270, 19495-19500 (1995), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-5 (o "CKR-5" o "CCCKR-5") [MIP-1a, RANTES, MIP-1p] (Sanson, y otros, *Biochemistry*, 35, 3362-3367 (1996)); CCR-6 (o "CKR-6" o "CC-CKR-6") [LARC] (Baba y otros, *J. Biol. Chem.*, 272, 14893-14898 (1997)); CCR-7 (o "CKR-7" o "CC-CKR-7") [ELC] (Yoshie y otros, *J. Leukoc. Biol.* 62, 634-644 (1997)); CCR-8 (o "CKR-8" o "CC-CKR-8") [1-309, TARC, MIP-1p] (Napolitano y otros, *J. Immunol.*, 157, 2759-2763 (1996), Bernardini y otros, *Eur. J. Immunol.*, 28, 582-588 (1998)); CCR-10 (o "CKR-10" o "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini y otros, *DNA and Cell Biol.*, 16, 1249-1256 (1997)); y CCR31 (o "CKR-11" o "CC-CKR-11") [MCP-1, MCP-2, MCP-4] (Schweickart y otros., *J Biol Chem*, 275 9550-9556 (2000)).

Además de los receptores de quimiocinas de mamíferos, los receptores de Decoy CCX-CKR, D6 y DARC/Duffy, así como las proteínas expresadas por citomegalovirus de mamíferos, virus del herpes y poxvirus, exhiben propiedades de unión de los receptores de quimiocinas (revisado por Wells y Schwartz, *Curr. Opin. Biotech.*, 8, 741-748 (1997); Comerford, *Bioessays.*, 29(3):237-47 (2007)). Las quimiocinas CC humanas, tales como RANTES y MCP-3, pueden provocar una rápida movilización de calcio a través de estos receptores codificados por virus. La expresión del receptor puede hacer permisiva la infección al permitir la subversión de la vigilancia normal del sistema inmunitario y la respuesta a la infección. Adicionalmente, los receptores de quimiocinas humanos, tales como CXCR-4, CCR2, CCR3, CCR5 y CCR8, pueden actuar como correceptores para la infección de células de mamíferos por microbios como, por ejemplo, los virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Los receptores de quimiocinas se han implicado como mediadores importantes de los trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunorreguladoras, incluidas el asma y las enfermedades alérgicas, así como también las patologías autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide, la enfermedad de Grave, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la aterosclerosis. Por ejemplo, el receptor de quimiocina CCR3 se expresa entre otros en eosinófilos, basófilos, células TH2, macrófagos alveolares, mastocitos, células epiteliales, células de la microglia, astrocitos y fibroblastos. El receptor CCR3 juega un papel fundamental en la atracción de eosinófilos a sitios de inflamación alérgica y en la activación posterior de estas células. Los ligandos de quimiocinas para CCR3 inducen un aumento rápido en la concentración de calcio intracelular, un mayor intercambio de GTP de proteínas G, una mayor fosforilación de ERK, una mayor internalización del receptor, el cambio de forma de eosinófilos, una mayor expresión de moléculas de adhesión celular, la desgranulación celular y la promoción de la migración. Por consiguiente, los agentes que inhiben los receptores de quimiocinas serían útiles en tales trastornos y enfermedades. Además, los agentes que inhiben los receptores de quimiocinas también serían útiles en enfermedades infecciosas tales como el bloqueo de la infección de las células que expresan CCR3 por el VIH o en la prevención de la manipulación de las respuestas inmunitarias celulares por virus tales como los citomegalovirus.

Por lo tanto, el CCR3 es una diana importante y es probable que el antagonismo de CCR3 sea eficaz en el tratamiento de trastornos y enfermedades inflamatorias, eosinofílicas, inmunorreguladoras e infecciosas (Wegmann, *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 36(1):61-67 (2007); Fryer *J Clin Invest.*, 116(1):228-236 (2006); De Lucca, *Curr Opin Drug Discov Devel.*, 9(4):516-524 (2006)

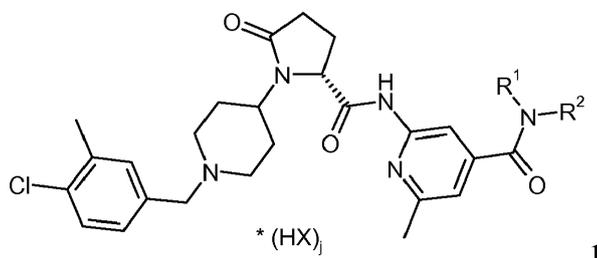
Se ha encontrado y divulgado en el documento WO 2010 115836 que las piperidinas sustituidas de fórmula 1 son altamente adecuadas como antagonistas de CCR3, al tener menos efectos secundarios, por ejemplo, la inhibición de los transportadores de recaptación de norepinefrina (NET), dopamina (DAT) o serotonina (5-HTT) como se describe en Watson PS, *Bioorg Med Chem Lett.*, 16(21):5695-5699 (2006), o la inhibición de los receptores 5HT2A, 5HT2C o dopamina D2 como se describe en De Lucca, *J Med Chem.*, 48(6):2194-2211 (2005), o la inhibición del canal hERG como se describe en De Lucca, *Curr Opin Drug Discov Devel.*, 9(4):516-524 (2006), o la inhibición del receptor adrenérgico alfaB.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula 1 son útiles para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de poliposis nasal y esofagitis eosinofílica.

De manera similar, los compuestos de fórmula 1 son útiles para tratar otras enfermedades seleccionadas de la gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, gastritis eosinofílica y enteritis eosinofílica), el síndrome hipereosinofílico y el síndrome de Churg Strauss.

40 Descripción de la invención

Un objetivo de la presente invención son los compuestos de fórmula 1



en los que

- R¹ es H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆;
- R² es H, alquilo C₁₋₆;
- X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato
- j es 1 o 2;

para su uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de poliposis nasal, esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, gastritis eosinofílica y ententeritis eosinofílica), síndrome hipereosinofílico y síndrome de Churg Strauss.

Se prefieren los compuestos de fórmula **1** en los que

- R¹ es H, alquilo C₁₋₆;
- R² es H, alquilo C₁₋₆;
- X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato
- j es 1 o 2.

5

Se prefieren los compuestos de fórmula **1** en los que

- R¹ es H, Metilo, Etilo, Propilo, Butilo;
- R² es H, Metilo, Etilo, Propilo, Butilo;
- X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato, preferentemente cloruro;
- j es 1 o 2, preferentemente 2.

Se prefieren los compuestos de fórmula **1** en los que

- R¹ es H, Metilo, Etilo, Propilo, Butilo;
- R² es H, Metilo;
- X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato, preferentemente cloruro;
- j es 1 o 2, preferentemente 2.

10 Se prefieren los compuestos de fórmula **1** en los que

- R¹ es H, Metilo;
- R² es H, Metilo;
- X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato, preferentemente cloruro;
- j es 1 o 2, preferentemente 2.

Además, se prefieren los compuestos de acuerdo con los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de la tabla más adelante como un diclorhidrato. Por lo tanto, preferentemente X es cloruro y preferentemente j es 2. Se prefieren los compuestos de fórmula **1** para su uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de poliposis nasal y esofagitis eosinofílica.

15

Otro aspecto de la invención es el uso de compuestos de fórmula **1** para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de poliposis nasal, esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, gastritis eosinofílica y ententeritis eosinofílica), síndrome hipereosinofílico y síndrome de Churg Strauss, preferentemente poliposis nasal y esofagitis eosinofílica.

20 Otro aspecto de la invención es el uso de compuestos de fórmula **1** para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de poliposis nasal, esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, gastritis eosinofílica y ententeritis eosinofílica), síndrome hipereosinofílico y síndrome de Churg Strauss, preferentemente poliposis nasal y esofagitis eosinofílica.

Términos y definiciones usados

25 Los términos no definidos específicamente en la presente memoria podrían tener el significado que les atribuiría un experto en la técnica a la luz de la divulgación y el contexto. Como se usa en esta memoria descriptiva, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y las siguientes convenciones se adhieren a este.

30 En los grupos, los radicales, o las porciones definidas debajo, el número de átomos de carbono se especifica frecuentemente antes del grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un grupo o radical alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el primer subgrupo nombrado es el punto de unión radical, por ejemplo, el sustituyente "alquil-arilo C₁₋₃" significa un grupo arilo que está unido a un grupo alquilo C₁₋₃, el último de los cuales está unido al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.

En el caso en que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico y como una fórmula, en caso de cualquier discrepancia la fórmula prevalecerá. Puede usarse un asterisco en subfórmulas para indicar el enlace que se conecta a la molécula del núcleo como se definió.

5 A menos que se indique específicamente, a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado deberá incluir los tautómeros y todos los isómeros espaciales, ópticos y geométricos (por ejemplo enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etcétera) y racematos de los mismos así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros individuales, mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriores en las que existen tales isómeros y enantiómeros, así como también sales, que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos tales como, por ejemplo, hidratos que incluyen solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

10 El término "alquilo C_{1-n}", en el que n es un número entero de 2 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical indica un radical hidrocarbonado acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo el término alquilo C₁₋₅ abarca los radicales H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- y H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-

15 El término "haloalquilo C_{1-n}", en el que n es un número entero de 2 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical indica un radical hidrocarbonado acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro o bromo, preferentemente flúor y cloro, en particular preferentemente flúor. Los ejemplos incluyen: CH₂F, CHF₂, CF₃.

20 El término "cicloalquilo C_{3-n}", en el que n es un número entero de 4 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical indica un radical hidrocarbonado cíclico, saturado, no ramificado con 3 a n átomos de C. Por ejemplo, el término cicloalquilo C₃₋₇ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Detalles de la invención

25 **La degeneración macular seca relacionada con la edad (dAMD)** es una enfermedad crónica progresiva que afecta la retina central y una de las causas principales de pérdida de visión en los ancianos de todo el mundo. La AMD seca es una forma avanzada de AMD que se asocia con la acumulación de drusen que generan regiones de atrofia geográfica que, cuando involucra la mácula, provoca una pérdida de visión central devastadora. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, los pacientes con AMD seca con frecuencia progresan a wAMD a través de un procedimiento mediado por la infiltración de macrófagos en la retina que promueve la liberación de factores proangiogénicos y provocan neovascularización.

30 **La degeneración macular relacionada con la edad (wAMD) húmeda** es una forma de AMD avanzada que se caracteriza por la neovascularización de la coroides que eventualmente desgarrar la membrana de Bruch, interrumpe la retina y provoca fugas vasculares y edema en la región macular, provocando así una pérdida repentina de la visión central. El tratamiento estándar de atención se dirige a VEGF-A, aunque aproximadamente un tercio progresa aún a pesar de la terapia. Además, la toxicidad retiniana se ha demostrado junto con la terapia continua o de dosis alta contra VEGF. Por lo tanto, es deseable una estrategia de tratamiento con un direccionamiento más específico de CNV. La expresión de CCR3 y sus ligandos se ha relacionado específicamente con la fisiopatología de esta enfermedad. Además, el antagonismo de CCR3 a través de los enfoques NCE o NBE proporciona evidencia de apoyo adicional en estudios preclínicos para un papel de bloqueo de CCR3 como un terapéutico potencial para esta enfermedad. La evidencia preclínica sugiere que los compuestos de fórmula 1 son completamente eficaces en la prevención de la neovascularización inducida por láser en modelos farmacológicos de ratón.

35 **La retinopatía de la prematuridad (ROP)** es una enfermedad ocular que afecta a los bebés prematuros que recibieron atención neonatal intensa como resultado de un parto prematuro. Se cree que tanto la toxicidad de oxígeno como la hipoxia local contribuyen al desarrollo de la ROP. La fisiopatología subyacente de la enfermedad es que las condiciones hipóxicas conducen a la estimulación de factores proangiogénicos que provocan el crecimiento desorganizado de los vasos sanguíneos con el resultado de cicatrices y desprendimiento de retina. Aunque la ROP puede ser de intensidad leve y recuperarse por completo sin intervención terapéutica, puede conducir a ceguera permanente en casos graves. Se desconoce la causa exacta de la enfermedad, pero las principales hipótesis son que el oxígeno suplementario provoca hipoxia retiniana local a través de la vasoconstricción que desencadena la neovascularización, o que los procedimientos vasculares normales se debilitan por el oxígeno suplementario, pero cuando se elimina repentinamente provoca una proliferación rápida de la enfermedad vascular y fibrovascular. Las terapias actuales incluyen tanto la intervención quirúrgica como la terapéutica para la enfermedad en su forma severa. La terapia quirúrgica puede incluir deformación de la esclera y/o vitrectomía para el desprendimiento de retina. Sin embargo, actualmente la fotocoagulación inducida por láser es el pilar principal del tratamiento de la ROP.

50 **La oclusión de la vena retiniana central (CRVO)** es una afección que ocurre como resultado de una oclusión venosa que impide que la sangre sin oxígeno fluya libremente de la vasculatura del ojo. Debido a la limitación en el flujo de la sangre sin oxígeno, se inhibe que la sangre rica en oxígeno llegue a las capas superficiales de la retina, y se garantiza un estado hipóxico. La hipoxia local hace que las capas superficiales de la retina desencadenen factores

proangiogénicos. La liberación de estos factores contribuye al desarrollo de edema macular anormal y neovascularización.

La poliposis nasal (NP) es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto respiratorio superior caracterizada por una extensión de tejido inflamado hacia la cavidad nasal, y aunque se desconoce la etiología exacta, es conocido que tiene una prevalencia entre 1 a 5 % de los adultos (Settipane GA: Epidemiology of nasal polyps. Allergy Asthma Proc 1996; 17:231-236). La NP generalmente se presenta en hombres de 20 años de edad o mayores y provoca obstrucción nasal, hiposmia e infecciones recurrentes con un impacto significativamente mayor en la calidad de vida que la rinitis alérgica perenne (Li y otros, Characterizing T-Cell Phenotypes in Nasal Polyposis in Chinese Patients, J Invest Allergol Clin Immunol 2009; Vol. 19(4): 276-282). Se informa que hasta un tercio de todos los pacientes con NP tienen asma, sin embargo, solo el 7 % de los pacientes con asma tienen NP. El tipo celular predominante implicado en la NP es el eosinófilo, aunque los neutrófilos son el tipo celular predominante encontrado en la NP en el lejano oriente (Amar YG, Frenkiel S, Sobol SE: Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. J Otolaryngol 2000, 29:7-12). Es conocido que la triada de Samter (poliposis, asma e hipersensibilidad a la aspirina) comprende el 10 % de todas las NP, y es probable que sean aquellas con las tasas de recurrencia más altas (Naclerio y otros, Medical and Surgical Management of nasal Polyps, Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2001, 9:27-36).

El tratamiento con corticosteroides nasales de acción local (nCS) es la opción de tratamiento de primera línea actual y ha mostrado un éxito modesto. La razón de la falta de respuesta con los esteroides nasales resulta de la causa subyacente de los pólipos que no responden a los esteroides (por ejemplo, fibrosis quística o discinesia ciliar), pero tal vez una limitación adicional de la utilidad clínica de los tratamientos de NP es un alto grado de obstrucción nasal que limita la distribución intranasal (Hellquist HB. Nasal polyps update. Histopathology. Allergy Asthma Proc. 1996;17:237-42). El tratamiento a largo plazo de NP con corticosteroides sistémicos orales (OCS) es eficaz, pero no se adopta ampliamente debido a los efectos secundarios conocidos. Sin embargo, los OCS frecuentemente se emplean antes de la cirugía o al inicio del tratamiento con esteroides intranasales para reducir los pólipos para la cirugía o aumentar el suministro intranasal de nCS. Los pacientes que no responden al tratamiento médico requerirán un tratamiento quirúrgico donde se extirpan los pólipos nasales, y deben continuar el tratamiento crónico con esteroides nasales para evitar una recurrencia de la NP. Un subconjunto distinto de pacientes tiene una probabilidad muy alta de recurrencia, y esos son pacientes con intolerancia a la aspirina, sinusitis fúngica, asma o fibrosis quística. Debido al alto impacto en la calidad de vida (por ejemplo, la pérdida completa de la función olfativa en la NP severa), las tasas de respuesta poco impresionantes con nCS, el perfil de efectos secundarios indeseables de OCS y el requisito de cirugía para casos severos o que no responden, la necesidad médica no satisfecha en NP se considera alta. **Relación de la enfermedad diana** - La evaluación histológica revela que los pólipos nasales pueden dividirse en 4 tipos: edematoso (eosinofílico), fibrótico no eosinofílico, glandular y atípico (Hellquist HB. Nasal polyps update. Histopathology. Allergy Asthma Proc. 1996;17:237-42). En la gran mayoría (80-90 %) de las evaluaciones histológicas en NP realizadas hasta la fecha, la etiología de NP se caracteriza por tener un componente eosinofílico fuerte. Los eosinófilos inician el daño tisular mediante la liberación de sustancias citotóxicas como la proteína básica principal, la proteína catiónica de eosinófilos y la producción autocrina de quimiocinas que perpetúan los procedimientos inflamatorios. No solo a las citocinas IL-1, IL-4, IL-5 e IL-8, sino también, y lo más importante, a las quimiocinas eotaxina (CCL11) y RANTES (CCL5) se les ha atribuido una potencia quimiotáctica para la eosinofilia en la literatura principal. Es conocido que eotaxina y RANTES señalan en los eosinófilos a través de CCR3, y se ha demostrado que dos eotaxinas adicionales, denominadas eotaxina 2 (CCL24) y eotaxina 3 (CCL26) señalan casi exclusivamente a través del receptor CCR3 en los eosinófilos. La evaluación de los niveles de eotaxina en pólipos nasales ha revelado una correlación significativa entre los niveles de eotaxina y el número de eosinófilos en NP. Por lo tanto, la relación de la enfermedad diana para un antagonista de CCR3 se proporciona además en la literatura principal, y los datos obtenidos en el hombre con los compuestos de fórmula 1 por primera vez muestran la capacidad de prevenir el cambio de forma de eosinófilos de una manera dependiente de la dosis y la exposición (datos internos). La inhibición del cambio de forma de eosinófilos representa una medida sustituta de la activación de eosinófilos y la inhibición de la actividad de eotaxina. Por lo tanto, es sugestivo que un compuesto disponible sistémicamente como los compuestos de fórmula 1 reducirá los números de eosinófilos en NP, reducirá la inflamación y podrá lograr una mejora sintomática en NP donde se ha identificado una alta necesidad médica.

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una enfermedad crónica inflamatoria asociada al Th2 crónico del esófago que actualmente afecta al menos a 4 de cada 10.000 personas (Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. N Engl J Med. 2004;351:940-941). La incidencia diagnóstica ha aumentado dramáticamente desde 2000, en paralelo con un aumento en los procedimientos de endoscopia (Prasad y otros: Epidemiology of Eosinophilic Esophagitis over 3 Decades in Olmstead County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009, 7: 1055-1061). Los rasgos distintivos de la enfermedad generalmente incluyen disfagia, impacto alimentario, dolor en el pecho y acidez estomacal no resuelta a pesar de la terapia con inhibidores de la bomba de protones en dosis altas. Aproximadamente un tercio de los pacientes con EoE requerirá la extirpación endoscópica del impacto alimentario, y los estudios pediátricos de EoE han demostrado que la naturaleza crónica de EoE se manifiesta en cambios de comportamiento en los hábitos alimenticios. El diagnóstico primario es la presentación con disfagia asociada con la evaluación histológica de biopsias endoscópicas donde se observan >15 eosinófilos por campo de alta potencia en el epitelio esofágico. El tratamiento para la EoE generalmente implica varios cursos de inhibidores de la bomba de protones en dosis altas, ya que el diagnóstico erróneo inicial de GERD es común. Una vez que se confirma la EoE mediante

endoscopia en pacientes que no responden a los PPI, el tratamiento con las tres D se considera estándar de atención (fármacos, dieta y dilatación esofágica). El fármaco más usado comúnmente es la fluticasona ingerida iCS (440 ug dos veces al día), aunque actualmente no existe una terapia aprobada para EoE. Las diferencias histológicas entre el

5 esófago proximal y distal indican que se produce una deposición subóptima con la fluticasona ingerida. Aunque las tasas de respuesta suelen ser superiores al 50 %, las altas tasas de recurrencia al interrumpir la terapia indican que la EoE es una afección crónica (Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, Schoepfer AM, Simon D, Simon H-U. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. Allergy 2012; 67: 477-490). Los ensayos con terapias de LTA y anti TNF-a no han producido una mejora apreciable en la terapia (A. J. Lucendo y otros, Montelukast Was Inefficient in Maintaining Steroid-Induced Remission in Adult Eosinophilic Esophagitis Dig Dis Sci (2011) 56:3551-3558). La terapia con mepolizumab (anti IL-5) demostró una reducción significativa en el número histológico de eosinófilos, pero no pudo demostrar una mejora sintomática significativa en un pequeño estudio exploratorio (n=11) (Straumann A, Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial, Gut 2010;59:21-30). Aunque el mepolizumab redujo los eosinófilos periféricos en 5 veces, solo hubo una reducción de 2 veces en los eosinófilos de la biopsia (por ejemplo, pérdida de la quimiotaxis), y los pacientes tuvieron niveles significativamente más altos de eotaxina periférica o autoanticuerpos contra los anticuerpos anti IL-5 (A Straumann, Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial, Gut 2010;59:21-30). Estos hallazgos presentan obstáculos para la terapia anti IL-5 en EoE. La EoE afecta a todas las edades con una carga sintomática y de salud importante, lo que representa una gran necesidad médica no satisfecha.

20 **Relación de la enfermedad diana** - Los eosinófilos no se encuentran normalmente en el epitelio del esófago, y el reconocimiento de EoE como una enfermedad inflamatoria de tipo Th2 fue un gran paso adelante hacia la comprensión de la enfermedad (Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, Schoepfer AM, Simon D, Simon H-U. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. Allergy 2012; 67: 477-490). Dado el mayor reconocimiento de la enfermedad y el papel central de las biopsias en el diagnóstico de EoE, se han resumido numerosos estudios en la literatura principal que indican que los eosinófilos son el marcador de diagnóstico primario. Esta fisiopatología es generalmente consistente para la EoE pediátrica y adulta, quizás con diferencias en el componente de células T de la enfermedad. Aunque los tipos distintivos de células Th2 juegan algún papel, el eje de eotaxina-3 (CCR3 y CCL26) se ha implicado con mayor fuerza en ser los factores claves responsables del reclutamiento de eosinófilos al esófago. Se ha demostrado que la función efectora de los eosinófilos se combina con evidencia de destrucción directa del epitelio del esófago. La desgranulación de los eosinófilos provoca la liberación de la proteína catiónica de eosinófilos y la peroxidasa de eosinófilos, las cuales tienen efectos citotóxicos y se implican en la remodelación esofágica significativa observada en pacientes con EoE. Dado el papel prominente del eosinófilo en la EoE, la señalización directa a través del eje de eotaxina-3 y el papel claro de CCR3 en la quimiotaxis de eosinófilos, por lo tanto, la relación de la enfermedad diana para EoE con un antagonista de CCR3 se proporciona en la literatura principal. Los datos obtenidos en el hombre con los compuestos de fórmula 1 por primera vez muestran la capacidad de prevenir el cambio de forma de eosinófilos de una manera dependiente de la dosis y la exposición (datos internos). La inhibición del cambio de forma de eosinófilos representa una medida sustituta de la activación de eosinófilos y la inhibición de la actividad de eotaxina. Por lo tanto, es sugestivo que un compuesto disponible sistémicamente como los compuestos de fórmula 1 reducirá los números de eosinófilos en EoE, reducirá la inflamación y podrá lograr una mejora sintomática en EoE donde se ha identificado una alta necesidad médica.

Además, se espera que los compuestos de fórmula 1 sean útiles en enfermedades inflamatorias adicionales seleccionadas de gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, gastritis eosinofílica y enteritis eosinofílica), síndrome hipereosinofílico y síndrome de Churg Strauss, ya que cada una de estas enfermedades está asociada con la inflamación eosinofílica. Se predice que la prevención de la quimiotaxis de eosinófilos en los tejidos afectados resuelve la inflamación subyacente y el daño tisular.

Dosificaciones

Un intervalo de dosificación del compuesto de fórmula 1 está generalmente entre 100 y 1.000 mg, en particular entre 200 y 900 mg, 300 y 900 mg o 350 y 850 mg o 390 y 810 mg. Es posible administrar una o dos tabletas, se prefieren dos tabletas para una dosis oral diaria de 100, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 mg, preferentemente 350, 400, 450, 750, 800, 850.

El intervalo de dosificación puede lograrse con una tableta o con dos tabletas; preferentemente se administran dos tabletas, cada una que contiene la mitad de la dosificación.

La aplicación del ingrediente activo puede ocurrir hasta tres veces al día, preferentemente una o dos veces al día. Las concentraciones de dosificación particulares son 400 mg u 800 mg.

Ejemplos

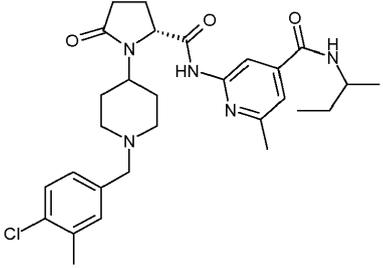
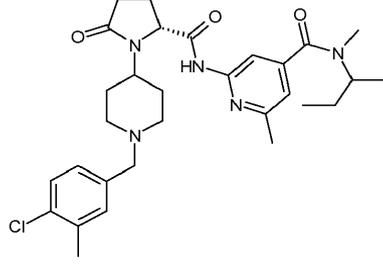
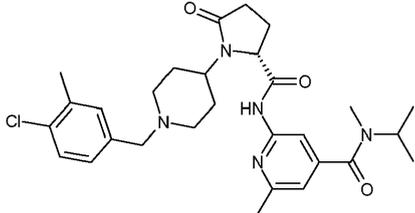
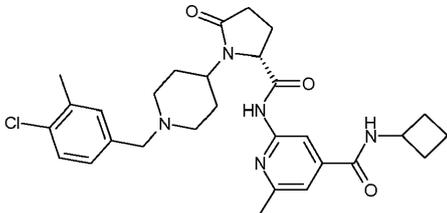
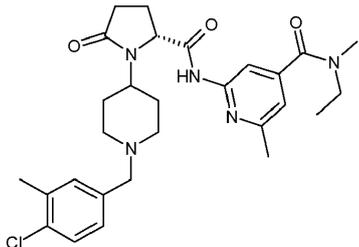
Por lo tanto, la presente invención se dirige al uso de compuestos de fórmula 1 para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de Poliposis nasal y Esofagitis eosinofílica (EoE). De acuerdo con lo racional anterior, esto se relaciona con la capacidad del compuesto para inhibir el receptor CCR3. Los valores de K_i para los compuestos de fórmula 1 (Eotaxina-1 humana en receptor CCR3 humano) se muestran en la tabla a continuación.

Como se usa en la presente memoria, "actividad" pretende significar un compuesto que demuestra una inhibición del 50 % a 1 μM o superior en inhibición cuando se mide en los ensayos mencionados anteriormente. Tal resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos como inhibidor de la actividad del receptor CCR3.

5 Los ejemplos de compuestos de fórmula 1 pueden sintetizarse de acuerdo con la descripción del documento WO 2010 115836. Las sales de estos ejemplos pueden formarse cristalizando las bases libres a partir de una solución que contiene HCl. Preferentemente, los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 están en forma de diclorhidrato.

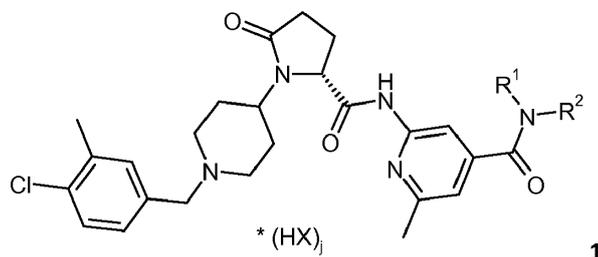
Ejemplo #	Estructura	Ki de hCCR3 (nM)	2667
1.		10,4	7
2.		3,2	11
3.		3,5	15
4.		4,3	17
5.		4,6	18

ES 2 811 554 T3

6.		4,0	19
7.		5,2	21
8.		2,3	22
9.		4,2	23
10.		1,7	36

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 1



en el que

- 5 R¹ es H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆;
 R² es H, alquilo C₁₋₆;
 X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato
 j es 1 o 2;
- 10 para su uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de poliposis nasal, esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, gastritis eosinofílica y enteritis eosinofílica), síndrome hipereosinofílico y síndrome de Churg Strauss.
2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- R¹ es H, alquilo C₁₋₆;
 R² es H, alquilo C₁₋₆;
- 15 X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato
 j es 1 o 2.
3. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que
- R¹ es H, Metilo, Etilo, Propilo, Butilo;
 R² es H, Metilo, Etilo, Propilo, Butilo;
- 20 X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato, preferentemente cloruro;
 j es 1 o 2, preferentemente 2.
4. El compuesto para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
- R¹ es H, Metilo, Etilo, Propilo, Butilo;
 R² es H, Metilo;
- 25 X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato, preferentemente cloruro;
 j es 1 o 2, preferentemente 2.
5. El compuesto para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que
- R¹ es H, Metilo;
 R² es H, Metilo;
- 30 X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato, preferentemente cloruro;
 j es 1 o 2, preferentemente 2.
6. El compuesto para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X es cloruro.
7. El compuesto para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que j es 2.

8. Un compuesto de fórmula **1** de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de enfermedades seleccionadas de poliposis nasal, esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, gastritis eosinofílica y enteritis eosinofílica), síndrome hipereosinofílico y síndrome de Churg Strauss.

5 9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de poliposis nasal y esofagitis eosinofílica.