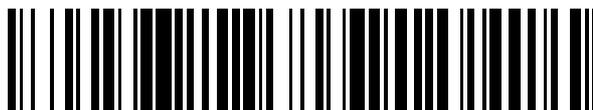


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 371**

51 Int. Cl.:

**C07J 1/00** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 273/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09075145 .4**

96 Fecha de presentación: **23.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **2070940**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **CONJUGADOS DE MACRÓLIDO CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA.**

30 Prioridad:  
**24.04.2003 HR 20030324**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.12.2011**

73 Titular/es:  
**Glaxo Group Limited  
Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue  
Greenford Middlesex UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:  
**Mercep, Mladen;  
Mesic, Milan;  
Tomaskovic, Linda;  
Markovic, Stribor;  
Hrvacic, Boska;  
Makaruha, Oresta y  
Poljak, Vionja**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 370 371 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).

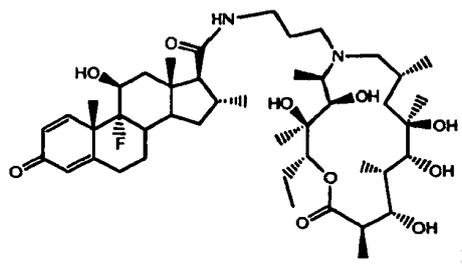
## DESCRIPCIÓN

Conjugados de macrólido con actividad antiinflamatoria

Reivindicación de prioridad: Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente croata HR P20030324 presentada el 24 de abril 2003.

## 5 Resumen de la invención

La presente invención se refiere a: a) un nuevo compuesto que tiene la estructura:



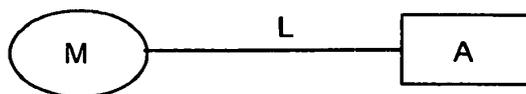
b) sus sales y solvatos farmacológicamente aceptables; c) los intermedios para su preparación y d) su actividad y uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones inflamatorias en humanos y animales.

## 10 Antecedentes de la invención

Los medicamentos antiinflamatorios se pueden clasificar en esteroideos y no esteroideos. Los compuestos antiinflamatorios esteroideos siguen siendo los más eficaces en el tratamiento de enfermedades y afecciones inflamatorias, tales como: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades nasales inflamatorias tales como rinitis alérgica, pólipos nasales, enfermedades intestinales tales como enfermedad de Crohn, colitis, colitis ulcerosa, inflamaciones dermatológicas tales como eczema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito, conjuntivitis y artritis reumatoide. Además de su excelente potencia y eficacia, los medicamentos de este tipo también poseen numerosos efectos secundarios desfavorables, (por ejemplo, alteración del metabolismo de los carbohidratos, disminución de la resorción de calcio, disminución de la excreción de corticosteroides endógenos y alteración de las funciones fisiológicas de la glándula pituitaria, corteza suprarrenal y timo). Los esteroides presentes en el mercado son muy efectivos contra afecciones y procesos inflamatorios mientras que sus efectos secundarios sistémicos están aminorados. Las solicitudes de patentes WO 94/13690; 94/14834; 92/13872 y 92/13873 describen los llamados esteroides "blandos" o corticosteroides hidrolizables, diseñados para aplicación tópica en el sitio de la inflamación, mientras que sus efectos secundarios sistémicos están disminuidos debido a la hidrólisis en el suero, en donde el esteroide activo se hidroliza muy rápidamente convirtiéndose en la forma inactiva. Sin embargo, todavía no se ha descubierto un esteroide ideal, sin efectos desfavorables en un tratamiento continuo y a largo plazo como el requerido para el control de enfermedades tales como asma o enfermedad de Crohn, por lo que se está poniendo gran empeño en el descubrimiento y desarrollo de esteroides con perfil terapéutico mejorado.

Los antibióticos macrólidos se acumulan preferentemente dentro de células diferentes de los sujetos, especialmente dentro de células fagocíticas tales como las células sanguíneas periféricas mononucleares y los macrófagos peritoneales y alveolares. (Gladue, R. P. y col., *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 277-282; Olsen, K. M. y col., *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 2582-2585). Los efectos antiinflamatorios de algunos macrólidos están descritos en la bibliografía, aunque sus efectos son relativamente débiles. Por ejemplo, se ha descrito el efecto antiinflamatorio de derivados de eritromicina (J. *Antimicrob. Chemother.* 1998, *41*, 37-46; Solicitud de Patente WO N° 00/42055) y de derivados de azitromicina (Pat. EP Br. 0283055). También son conocidos los efectos antiinflamatorios de algunos macrólidos por estudios *in vitro* e *in vivo* en modelos de animales experimentales tales como en la peritonitis inducida por zimosano en ratones (J. *Antimicrob. Chemother.* 1992, *30*, 339-348) y la acumulación de neutrófilos inducida por endotoxinas en la tráquea de rata (J. *Immunol.* 1997, *159*, 3395-4005). También es conocido el efecto modulador de los macrólidos sobre citocinas tales como la interleucina 8 (IL-8) (*Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **1997**, *156*, 266-271) y la interleucina 5 (IL-5) (Pat. EP Br. 0775489 y Pat. EP Br. 771564).

Las Solicitudes de Patentes HR N° 20010018, WO 04/005309, WO 04/005310 y WO 02/055531, incorporadas al completo a la presente memoria a modo de referencia, describen compuestos de la forma:



5 en donde **M** representa una subunidad de macrólido que posee la propiedad de acumularse en células inflamatorias, **A** representa una subunidad antiinflamatoria que puede ser esteroidea o no esteroidea y **L** representa una cadena que une **M** y **A**, y la acción terapéutica mejorada de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades y afecciones inflamatorias. La porción de macrólido del conjugado siempre tiene uno o dos restos azúcar.

Los compuestos en los que la subunidad esteroidea o no esteroidea está unida a la subunidad de macrólido, mediante el nitrógeno del macrólido que tiene sólo el resto aglicona, sin sustituyentes azúcar en posición C/3 ó C/5, que también poseen la acción terapéutica mencionada anteriormente, no han sido descritos hasta ahora.

#### Descripción detallada de la invención

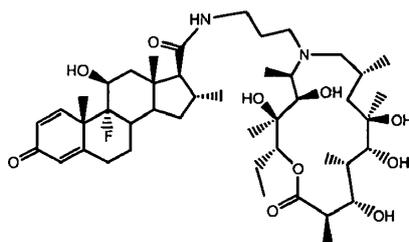
10 Una característica de los compuestos representados por el compuesto de la invención es su acumulación selectiva en órganos y células diana en las enfermedades y afecciones inflamatorias mencionadas anteriormente. Estas propiedades farmacocinéticas permiten a los compuestos representados por el compuesto de la invención actuar en el sitio de la inflamación en células con inflamación inhibiendo la producción de los agentes mediadores de la inflamación. De esta manera, se evitan los efectos secundarios sistémicos desfavorables de los corticosteroides o de las moléculas antiinflamatorias no esteroideas, y la acción terapéutica del esteroide o del resto AINE se dirige a la zona en la que más se necesita. Tras su aplicación local o sistémica, las moléculas se acumulan rápidamente en las células con inflamación en las que actúan inhibiendo la producción de citocinas y de quimiocinas y/o de otros agentes mediadores inflamatorios, suprimiendo así la inflamación.

20 Según el estado del arte establecido y conocido, el compuesto de la invención, sus sales farmacológicamente aceptables, las composiciones farmacéuticas que lo comprenden y los procesos para fabricarlos, no han sido descritos con anterioridad. El compuesto de la invención no ha sido descrito como sustancia antiinflamatoria o como inhibidor de la acumulación eosinofílica en tejidos de inflamación.

En un aspecto, la presente invención se refiere a:

a) un compuesto que tiene la estructura:

25



30 En otro aspecto adicional de la invención se contemplan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo que incluyen un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a ellos, carboximetilcelulosa y sus sales, ácido poliacrílico y sus sales, polímeros carboxivinílicos y sus sales, ácido algínico y sus sales, alginato de propilenglicol, quitosano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinil pirrolidona, polímero de N-vinilacetamida, poli(metacrilato de vinilo), polietilenglicol, pluronic, gelatina, copolímero de metil vinil éter-anhídrido maleico, almidón, almidón soluble, croscarmelosa, pululano y un copolímero de acrilato de metilo y acrilato de 2-etilhexilo, lecitina, derivado de lecitina, ésteres de ácidos grasos con polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos con glicerina, ésteres de ácidos grasos con sorbitán, ésteres de ácidos grasos con polioxietilénico sorbitán, ésteres de ácidos grasos con polietilenglicol, aceite de ricino polioxietilénico hidrogenado, ésteres alquílicos polioxietilénicos y pluronic. Un sistema tampón apropiado, si se utiliza diluyente, está en el intervalo de pH de 4 a 8, junto con alcoholes de bajo peso molecular como isopropanol.

Es adecuado el uso de conservantes y agentes enmascarantes.

Otro aspecto de la invención es el uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, trastornos y afecciones caracterizados por, o asociados a, una respuesta inmunitaria inflamatoria no deseada, y todas las enfermedades y afecciones inducidas por, o asociadas a, una secreción excesiva de TNF- $\alpha$  e IL-1.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios o anafilácticos asociados a la infiltración de leucocitos en tejidos inflamados.

En otro aspecto adicional de la invención, las afecciones inflamatorias y los trastornos inmunitarios que van a ser tratados por los compuestos de la invención se eligen del grupo que consiste en asma, síndrome disneico en adultos, bronquitis, fibrosis quística, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, uveítis, conjuntivitis, afecciones intestinales inflamatorias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, proctitis distal, psoriasis, eczema, dermatitis, daño por infarto coronario, inflamación crónica, choque endotóxico y trastornos proliferativos de los músculos lisos.

En otro aspecto adicional de la invención, las afecciones inflamatorias y los trastornos inmunitarios que van a ser tratados por los compuestos de la invención se eligen del grupo que consiste en asma, síndrome disneico en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, afecciones intestinales inflamatorias, enfermedad de Crohn, bronquitis, y fibrosis quística.

Otro aspecto de la invención es el uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, trastornos y afecciones caracterizados por, o asociados a, la producción desregulada excesiva de citocinas o mediadores inflamatorios.

En la preparación del compuesto de la presente invención de actividad farmacológica especificada, en la presente invención se prepararon determinados nuevos compuestos como intermedios en la preparación de compuestos farmacológicamente activos.

El término "sales" puede incluir sales de adición de ácidos o sales por adición de bases libres. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales derivadas de ácidos inorgánicos no tóxicos, tales como ácido nítrico, fosfórico, sulfúrico o bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, fosforoso, así como sales derivadas de ácidos orgánicos no tóxicos, tales como los ácidos alifáticos mono- y di-carboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxilalcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, y ácidos acético, maleico, succínico o cítrico. Los ejemplos no limitantes de estas sales incluyen sales de napadisilato, besilato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato, y similares. También se contemplan sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y gluconato, galacturonato (véase, por ejemplo, Berge S. M. y col. "Pharmaceutical Salts" *J. of Pharma. Sci.* **1977**; 66:1).

Las sales de adición de ácidos de dichos compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de la manera convencional. La forma de base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de la manera convencional. Las formas de base libre se diferencian de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a su respectiva base libre para los fines de la presente invención.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos, o aminas orgánicas. Los ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Son ejemplos de aminas adecuadas N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, dicitclohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.

Las sales de adición de bases de dichos compuestos de carácter ácido se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de la manera convencional. La forma de ácido libre se puede regenerar por contacto de la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de la manera convencional.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", cuando se usa en relación con las composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de dichas composiciones que son fisiológicamente tolerables y que generalmente no producen reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser

humano). Preferiblemente, tal como se usa en la presente memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o indicado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en mamíferos, y más en concreto en seres humanos.

5 El término "vehículo" aplicado a las composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto activo. Estos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, disoluciones salinas, disoluciones acuosas de dextrosa, disoluciones acuosas de glicerol, y aceites, incluyendo los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Sin embargo, puesto que la memantina es muy soluble, se  
10 prefieren las disoluciones acuosas. En "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin, 18ª edición, se describen vehículos farmacéuticos adecuados. Se prefieren particularmente para la presente invención los vehículos adecuados para la liberación inmediata, es decir, la liberación de la mayor parte o de todo el ingrediente activo en un breve periodo de tiempo, tal como 60 minutos o menos, y que hacen posible la absorción rápida del fármaco.

15 La presente invención también abarca solvatos (preferiblemente hidratos) formados por el compuesto de la invención o por sus sales.

La presente invención también se refiere a todas las fórmulas tautoméricas posibles que pueden ser formadas por el compuesto de la invención.

20 El compuesto de la invención tiene uno o más centros quirales y, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes individuales, también puede tener isómeros geométricos. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro quiral, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede ser caracterizado por la configuración absoluta de su centro de asimetría y se describe por las normas de  
25 secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula hace girar el plano de luz polarizada designándose como dextrorrotatoria o levorrotatoria (es decir, como isómero (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como un enantiómero individual o como una mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica". La presente invención abarca todos los isómeros individuales del compuesto de la invención. La descripción o la nomenclatura de un compuesto particular en la especificación y en las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales  
30 como sus mezclas, racémicas o no. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y que no es indeseable biológicamente ni de otra  
35 manera, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente solicitud, incluye tanto uno como más de uno de estos excipientes.

"Tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección incluye:

40 prevenir o retrasar la aparición de los síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se está desarrollando en un mamífero que puede sufrir, o está predispuesto al estado, trastorno o afección, pero que aún no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección,

inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad, o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos, o

aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección, o al menos de uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

45 El efecto beneficioso en un sujeto que se va a tratar es estadísticamente significativo o al menos perceptible para el paciente o el médico.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para el tratamiento de un estado, trastorno o afección, es suficiente para efectuar dicho tratamiento. La  
50 "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, condición física y respuesta del mamífero que se va a tratar.

Los cuatro síntomas clásicos de la inflamación aguda son rojez, temperatura elevada, hinchazón y dolor en el área afectada, y pérdida de la función del órgano afectado.

Los síntomas y signos de inflamación asociados con afecciones específicas incluyen:

- artritis reumatoide- dolor, hinchazón, calor y palpación dolorosa de las articulaciones implicadas; rigidez matutina y generalizada;
- diabetes mellitus insulino dependiente - insulinitis; esta afección puede conducir a una diversidad de complicaciones con un componente inflamatorio, que incluyen: retinopatía, neuropatía, nefropatía; enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, y enfermedad cerebrovascular;
- 5 tiroiditis autoinmunitaria- debilidad, estreñimiento, respiración entrecortada, abotargamiento de cara, manos y pies, edema periférico, bradicardia;
- esclerosis múltiple- espasticidad, visión borrosa, vértigo, debilidad de las extremidades, parestesias;
- uveorretinitis- visión nocturna disminuida, pérdida de visión periférica;
- 10 lupus eritematoso- dolor en las articulaciones, sarpullidos, fotosensibilidad, fiebre, dolor muscular, abotargamiento de las manos y pies, urinalisis anómala (hematuria, cilinduria, proteinuria), glomerulonefritis, disfunción cognitiva, trombosis de los vasos sanguíneos, pericarditis;
- escleroderma- enfermedad de Raynaud; hinchazón de manos, brazos, piernas y cara; engrosamiento de la piel; dolor, hinchazón y rigidez de dedos y rodillas, disfunción gastrointestinal, enfermedad pulmonar restrictiva;
- 15 pericarditis; insuficiencia renal;
- otras afecciones artríticas que tienen un componente inflamatorio tales como espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis séptica y poliartritis- fiebre, dolor, hinchazón, palpación dolorosa;
- otros trastornos inflamatorios del cerebro, tales como meningitis, enfermedad de Alzheimer, encefalitis por demencia asociada al SIDA- fotofobia, disfunción cognitiva, pérdida de memoria;
- 20 otras inflamaciones inflamatorias de los ojos, tales como retinitis- agudeza visual disminuida;
- trastornos inflamatorios de la piel, tales como eczema, otras dermatitis (por ejemplo, atópica, de contacto), psoriasis, quemaduras inducidas por la radiación UV (rayos solares y fuentes similares de radiación UV)- eritema, dolor, descamación, hinchazón, palpación dolorosa;
- enfermedades inflamatorias de los intestinos, tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa- dolor, diarrea, estreñimiento, hemorragia rectal, fiebre, artritis;
- 25 asma- respiración entrecortada, respiración sibilante;
- otros trastornos de alergia, tales como rinitis alérgica- estornudos, picores, nariz goteante;
- afecciones asociadas a trauma agudo tales como lesión cerebral después de un ataque cerebral- pérdida sensorial, pérdida de la función motora, pérdida cognitiva;
- 30 lesión del tejido cardíaco debida a isquemia miocárdica- dolor, respiración entrecortada;
- lesión pulmonar tal como la que se produce en el síndrome disneico del adulto- respiración entrecortada, hiperventilación, oxigenación disminuida, infiltraciones pulmonares;
- infecciones acompañadas de inflamación, tales como sepsis, choque séptico, síndrome de choque tóxico- fiebre, insuficiencia respiratoria, taquicardia, hipotensión, leucocitosis;
- 35 otras afecciones inflamatorias asociadas con órganos o tejidos concretos, tales como
- nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis)- oliguria, análisis de orina anómalo;
- apéndice inflamado- fiebre, dolor, palpación dolorosa, leucocitosis;
- gota- dolor, palpación dolorosa, hinchazón y eritema de la articulación implicada, concentración elevada de ácido úrico en el suero y/o en la orina;
- 40 vesícula biliar inflamada- dolor y palpación dolorosa abdominal, fiebre, náuseas, leucocitosis;
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica- respiración entrecortada, respiración sibilante;
- insuficiencia cardíaca congestiva- respiración entrecortada, estertores, edema periférico;
- diabetes tipo II - complicaciones en los órganos periféricos incluyendo la enfermedad cardiovascular, ocular, renal y

vascular periférica;

fibrosis pulmonar- hiperventilación, brusquedad en la respiración, oxigenación disminuida;

enfermedad vascular, tal como aterosclerosis y reestenosis- dolor, pérdida de sensibilidad, pulso disminuido, pérdida de función;

5 y aloinmunidad que conduce al rechazo de trasplantes- dolor, palpación dolorosa, fiebre.

Los síntomas subclínicos incluyen, sin limitación, marcadores de diagnóstico para la inflamación, cuya aparición puede preceder a la manifestación de síntomas clínicos. Una clase de síntomas subclínicos es la de los síntomas inmunológicos, tales como la invasión o acumulación en un órgano o tejido de células linfoides proinflamatorias o la presencia local o periférica de células linfoides proinflamatorias activadas que reconocen a un patógeno o un antígeno específico para ese órgano o tejido. La activación de células linfoides puede medirse por métodos conocidos en la técnica.

10

"Suministrar" una cantidad terapéuticamente efectiva de un ingrediente activo a una localización particular dentro de un huésped significa provocar una concentración terapéuticamente efectiva del ingrediente activo en la sangre en la localización particular. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante administración local o sistémica del ingrediente activo al hospedante.

15

La expresión "hospedante" o "sujeto que lo necesita", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un mamífero, preferiblemente un ser humano.

La expresión "grupo saliente" se refiere a un grupo químico que es capaz de ser desplazado por un nucleófilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, un átomo de halógeno, un grupo mesilato, un grupo tosilato y grupos éster.

20

El compuesto de la invención se puede usar como agente anti-inflamatorio, anti-anafiláctico e inmunomodulador, que se puede administrar de diferentes maneras, dependiendo del sitio de la inflamación, por ejemplo por vía percutánea, oral, bucal, rectal, parenteral o por inhalación cuando se pretende aplicar en el tracto respiratorio.

Además, la presente invención se refiere composiciones farmacéuticas que contienen una dosis efectiva de compuesto de la presente invención, así como a excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos o diluyentes.

25

La preparación de las composiciones farmacéuticas de la invención puede incluir mezclar, granular, comprimir y disolver los ingredientes. Los vehículos químicos pueden estar en forma sólida o líquida. Los vehículos sólidos pueden ser lactosa, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, estearato de magnesio, ácidos grasos sin limitación. Los vehículos líquidos pueden ser jarabes, aceites tales como aceites de oliva, semilla de girasol o soja, agua o disolución salina fisiológica sin limitación. De modo similar, los vehículos también pueden contener un componente para una liberación controlada del componente activo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Se pueden preparar varias formas de composiciones farmacéuticas. Si se usa un vehículo sólido, estas formas pueden incluir comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina sólida, polvos o granulados, sin limitación, que pueden administrarse por vía oral. La cantidad de vehículo sólido puede variar pero principalmente está en el intervalo de 25 mg a 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la formulación puede estar en forma de un jarabe, una emulsión, cápsulas de gelatina blanda, o líquidos inyectables estériles, o suspensiones líquidas no acuosas adecuadas para vías tópicas o sistémicas, por ejemplo, oral, parenteral, percutánea, mucosal, por ejemplo, bucal, intranasal, intrarectal e intravaginal. "Parenteralmente" significa por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Las correspondientes preparaciones del compuesto de la presente invención pueden usarse tanto en la profilaxis como en el tratamiento terapéutico (prevención, retraso, inhibición o alivio) de varios trastornos (enfermedades y otros estados inflamatorios patológicos) que están causados o asociados a una respuesta inmunitaria inflamatoria anómala o no deseable (excesiva, no regulada o desregulada) que implica la producción de citocinas inflamatorias u otros mediadores de la inflamación, que incluyen, sin limitación, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Estos trastornos incluyen enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, diabetes mellitus insulino dependiente, tiroiditis autoinmune, esclerosis múltiple, uveorretinitis, lupus eritematoso, esclerodermia; otras condiciones artríticas que tienen un componente inflamatorio tales como espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis séptica y poliartitis; otros trastornos cerebrales inflamatorios, tales como la meningitis, la enfermedad de Alzheimer, la encefalitis por demencia asociada al SIDA, otras inflamaciones inflamatorias de los ojos, tales como la retinitis; trastornos inflamatorios de la piel, tales como eczema, otras dermatitis (por ejemplo, atópica, de contacto), psoriasis, quemaduras inducidas por la radiación UV (rayos solares y fuentes similares de radiación UV) ; enfermedades inflamatorias de los intestinos, tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; asma; otros trastornos alérgicos, tales como la rinitis alérgica; afecciones asociadas al trauma agudo tales como lesión cerebral tras la apoplejía, lesión del tejido cardíaco debido a isquemia miocárdica, lesión pulmonar tal como la que se produce en el síndrome disneico del adulto; infecciones acompañadas de inflamación, tal como sepsis, choque séptico, síndrome de choque tóxico, otras condiciones inflamatorias asociadas a órganos o tejidos particulares, tales como nefritis (por

55

ejemplo, glomerulonefritis), apéndice inflamado, gota, vesícula biliar inflamada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes de tipo II, fibrosis pulmonar, enfermedad vascular, tal como aterosclerosis y reestenosis; y aloinmunidad que conduce al rechazo de trasplantes. El compuesto también puede administrarse por inhalación cuando se pretende la aplicación dentro del tracto respiratorio. Otro objetivo adicional de la presente invención se refiere a la preparación de varias formas farmacéuticas del compuesto para conseguir la biodisponibilidad óptima del compuesto activo de la invención.

Para administración percutánea o mucosal externa, el compuesto de la invención puede prepararse en forma de un ungüento o crema, gel o loción. Los ungüentos, las cremas y los geles se pueden formular usando una base acuosa u oleosa con adición de un agente emulsionante o gelificante adecuado. La formulación del presente compuesto es especialmente significativa para inhalación por las vías respiratorias, en donde el compuesto de la invención va a ser administrado en forma de un aerosol presurizado. Se prefiere micronizar el compuesto de la invención después de que haya sido homogeneizado en, por ejemplo, lactosa, glucosa, ácidos grasos superiores, sal de sodio del ácido dioctilsulfosuccínico o, más preferiblemente, en carboximetilcelulosa, con el fin de conseguir un tamaño de micropartícula de 5 µm o menos para la mayoría de las partículas. Para la formulación para inhalación, el aerosol puede mezclarse con un propulsante gaseoso o líquido para dispensar la sustancia activa. Puede usarse un inhalador o un atomizador o un nebulizador. Tales dispositivos son conocidos. Véase, por ejemplo, Newman y col., Thorax, 1985, 40: 61-676, Berenberg, M., J. Asthma USA, 1985, 22: 87-92. También puede usarse un nebulizador de Bird. Véanse también las patentes de EE.UU. 6.402.733; 6.273.086; y 6.228.346.

Preferiblemente, el compuesto de la invención para inhalación se formula en forma de un polvo seco con partículas micronizadas, como se describe en la presente memoria.

El compuesto también puede incorporarse a una formulación para tratar la inflamación localizada en un órgano o tejido, por ejemplo, la enfermedad de Crohn, en el que puede administrarse por vía oral o rectal. Las formulaciones para la administración oral pueden incorporar excipientes que permiten la biodisponibilidad del compuesto en el sitio de la inflamación. Esto puede conseguirse mediante diferentes combinaciones de formulaciones de liberación entérica y retardada. El compuesto de la invención también puede usarse en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y de la enfermedad de inflamación intestinal si el compuesto se aplica en forma de un clister para el que puede usarse una formulación adecuada, como es bien conocido en el campo.

Se puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención por métodos conocidos en la técnica. Puesto que el compuesto de la presente invención se administra más eficientemente al sitio deseado que el correspondiente esteroide antiinflamatorio en solitario, se puede administrar una cantidad menor del compuesto en base molar que del esteroide, obteniéndose sin embargo el mismo efecto terapéutico. Además, ya que la administración del compuesto da como resultado unos efectos secundarios menores que con el correspondiente esteroide, se puede aumentar la cantidad de esteroide. Así, la tabla siguiente sirve sólo como una guía. Una cantidad umbral terapéuticamente eficaz del compuesto, de una de sus sales farmacéuticamente aceptables o de uno de sus solvatos, es generalmente igual o menor que una dosis terapéuticamente eficaz del fármaco anti-inflamatorio en una base molar. Las cantidades eficaces amplias y preferidas del compuesto, de una de sus sales farmacéuticamente aceptables o de uno de sus solvatos, se indican en la siguiente tabla.

	Cantidad de compuesto, de su sal farmacéuticamente aceptable o de su solvato	
	mg/kg de peso corporal/día del esteroide (si se administra solo)	µmol/kg de peso corporal/día del híbrido del esteroide
Amplio	de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000	de aproximadamente 0,004 a aproximadamente 4000
Preferido	de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100	de aproximadamente 0,04 a aproximadamente 400
Más preferido	de aproximadamente 1 a aproximadamente 100	de aproximadamente 4 a aproximadamente 400
El más preferido	de aproximadamente 3 a aproximadamente 30	de aproximadamente 12 a aproximadamente 120

Por ejemplo, si el intervalo de cantidades preferidas para la prednisona es 1-50 mg/día, éste corresponde a un intervalo de 2,79 µmol a 139,5 µmol al día. El intervalo de cantidades iniciales para un conjugado híbrido de

esteroide-macrólido según la invención también será de 2,79  $\mu\text{mol}$  a 139,5  $\mu\text{mol}$  de conjugado al día. Esta dosis puede ajustarse a la vista de la presente descripción usando el conocimiento del especialista medio en la materia.

La eficacia del presente compuesto puede evaluarse por cualquier método para evaluar la inflamación o el efecto anti-inflamatorio. Hay muchos métodos conocidos para este propósito, que incluyen, sin limitación, el uso de ultrasonidos con contraste junto con la inyección de microburbujas, la medición de citocinas inflamatorias (tales como TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN- $\gamma$ ), la medición de células del sistema inmunitario activadas (células T activadas, células T citotóxicas que reconocen específicamente el tejido inflamado o trasplantado) así como por observación (reducción de edema, reducción de eritema, reducción de prurito o sensación de ardor, reducción de la temperatura corporal, mejora en la función del órgano afectado) así como cualquiera de los métodos proporcionados más abajo.

- 5 El efecto terapéutico del compuesto de la presente invención se determinó en experimentos *in vitro* e *in vivo* tales como los siguientes.

El efecto antiinflamatorio beneficioso del compuesto de la presente invención se determinó en los siguientes experimentos *in vitro* e *in vivo*:

- 15 Las formulaciones para la administración oral pueden diseñarse para permitir la biodisponibilidad del compuesto en el sitio de la inflamación en los intestinos. Esto puede conseguirse mediante diferentes combinaciones de formulaciones de liberación retardada. El compuesto de la invención también puede usarse en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y de la enfermedad de inflamación intestinal si el compuesto se aplica en forma de un enema, para lo cual puede usarse una formulación adecuada.

- 20 Las preparaciones correspondientes del compuesto de la presente invención pueden usarse en la profilaxis (que incluye, sin limitación, la prevención, el retraso o la inhibición de la recurrencia de uno o más de los síntomas clínicos o subclínicos discutidos y definidos anteriormente en conexión con las definiciones de "tratamiento"), así como en el tratamiento terapéutico de varias enfermedades y afecciones inflamatorias patológicas que incluyen: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades nasales inflamatorias tales como rinitis alérgica, pólipos nasales, enfermedades intestinales tales como enfermedad de Crohn, colitis, inflamación intestinal, colitis ulcerosa, inflamaciones dermatológicas tales como eczema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito, conjuntivitis y artritis reumatoide.

- 25 El efecto biológico del compuesto de la presente invención se determinó en los siguientes experimentos *in vitro* e *in vivo*:

Ensayo de unión al receptor humano de glucocorticoides

- 30 El gen para la isoforma alfa del receptor humano de glucocorticoides se clonó por reacción en cadena de polimerasa inversa. El ARN total se aisló de linfocitos de sangre periférica humana de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Qiagen), se transcribió en ADNc con transcriptasa inversa AMV (Roche) y el gen se multiplicó usando cebadores específicos 1) 5'ATATGGATCCCTGATGGACTCCAAAGAATCATTAACTCC3' y 2) 5'ATAT-CTCGAGGGCAGTCACTTTTGGATGAAACAGAAG3'. El producto de reacción obtenido se clonó en el sitio XhoI/BamHI del plásmido Bluescript KS (Stratagene), se sometió a secuenciación por el método fluorescente didesoxi con los cebadores M13 y M13rev (Microsynth) y después se clonó en el sitio XhoI/BamHI del plásmido pcDNA3.1 hygro(+) (Invitrogen). Se sembraron  $1 \times 10^5$  células COS-1 en una placa de 12 pocillos (Falcon) en medio DMEM (Life Technologies) con 10% de FBS (Biowhitaker) y se cultivaron hasta 70% de confluencia a 37°C en una atmósfera con 5% de CO<sub>2</sub>. Se retiró el medio y se añadieron a cada pocillo 1  $\mu\text{g}$  de DNA, 7  $\mu\text{L}$  de reactivo PLUS y 2  $\mu\text{L}$  de Lipofectamin (Life Technologies) en 500  $\mu\text{L}$  de DMEM. Las células se incubaron a 37 °C en una atmósfera con 5% de CO<sub>2</sub> y después de 5 horas se añadió el mismo volumen de FBS al 20%/DMEM. Después de 24 horas, se cambió el medio completamente. 48 horas después de la transfección, se añadieron los compuestos de ensayo en diferentes concentraciones y [<sup>3</sup>H]dexametasona (Pharmacia) 24 nM en medio DMEM. Las células se incubaron durante 90 minutos a 37 °C en una atmósfera con 5% de CO<sub>2</sub>, se lavaron tres veces con tampón PBS (Sigma) enfriado a 4°C (pH=7,4) y después se lisaron en tampón Tris (pH=8,0) (Sigma) con 0,2% de SDS (Sigma). Después de la adición de líquido de centelleo UltimaGold XR (Packard), se leyó la radiactividad residual en un contador de centelleo- $\beta$  Tricarb (Packard).

El compuesto 1 tiene afinidad por el receptor de glucocorticoides ya que en el ensayo desplaza la dexametasona radiactiva del receptor de glucocorticoides.

- 50 Ensayo de inhibición de la proliferación de hibridoma 13 de células T de ratón como resultado de la inducción de apoptosis

En una placa de 96 pocillos, se hicieron triplicados de dilución de esteroide de ensayo en medio RPMI (Institute of

Immunology, Zagreb) con 10% de FBS. A las diluciones de los compuestos se añadieron 20.000 células por pocillo y se incubaron durante una noche a 37 °C en una atmósfera con 5% de CO<sub>2</sub>, después se añadió 1 µCi de [<sup>3</sup>H]timidina (Pharmacia) y la mezcla se incubó durante 3 horas más. Las células se recogieron aplicando vacío sobre un filtro GF/C (Packard). A cada pocillo, se añadieron 30 µL de líquido de centelleo Microscynt O (Packard) y la radiactividad incorporada se midió en un contador de centello β (Packard). La especificidad de la inducción de apoptosis por los glucocorticoides se demostró por el antagonismo de la inhibición de la proliferación con mifepristona (Sigma).

El compuesto 1 muestra inhibición de la proliferación de hibridoma 13 de células T en las concentraciones entre 1 µM y 1 nM.

10 Medición de la inhibición de la producción de interleucina 4, interleucina 5 e interferón por esplenocitos murinos inducidos con γ-concanavalina A

15 Se aislaron esplenocitos del bazo de ratones Balb/C sacrificados por inyección de tiopental (Pliva). Se picaron los bazos y se separaron las células mononucleares en Histopaque 1083 (Sigma Diagnostics, N° de cat. 1083-1). En una placa de 96 pocillos, los compuestos diluidos en medio RPMI (Institute of Immunology) se pipetearon con 10% de suero bovino fetal (Biowhittaker) y se añadieron células (200.000 por pocillo) en el mismo medio, y estimulador de concanavalina A (Sigma N° de cat. C5275) a la concentración final de 5 µg/mL. El control positivo, en lugar de la dilución de compuestos, consistió en medio RPMI con 10% de suero bovino fetal y concanavalina A en la misma concentración. Las células se incubaron durante 72 horas a 37 °C, 95% de humedad y en una atmósfera con 5% de CO<sub>2</sub>. Las células se mantuvieron congeladas a -70°C hasta la determinación de las citocinas.

20 Se determinaron las citocinas interleucina 4, interleucina 5 e interferón y por el método ELISA específico, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (R&D).

La inhibición (en porcentaje) se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\%inh = (1 - \text{concentración de citocinas en muestra} / \text{concentración de citocinas en control positivo}) * 100$$

25 El compuesto 1 inhibe la producción de citocinas en las concentraciones entre 1 µM y 1 nM.

#### Modelo de eosinofilia pulmonar en ratones

30 Cierta número de ratones Balb/C machos con un peso corporal de 20-25 g se distribuyeron aleatoriamente en grupos y se sensibilizaron con una inyección i.p. de ovalbúmina (OVA, Sigma) el día cero y el día catorce. El día veinte, los ratones se sometieron a un ensayo de exposición por aplicación i.n. (intranasal) de OVA (control positivo o grupos de ensayo) o PBS (control negativo). 48 horas después de la aplicación i.n. de OVA, los animales se anestesiaron y los pulmones se lavaron con 1 mL de PBS. Las células se separaron en una citocentrifugadora Cytospin 3 (Shandon). Las células se tiñeron con Diff-Quick (Dade) y se determinó el porcentaje de eosinófilos por recuento diferencial de al menos 100 células.

35 Se usaron fluticasona (GlaxoWellcome) y beclometasona (Pliva d.d.) como sustancias patrón, con control positivo y negativo.

Los compuestos se administraron diariamente i.n. ó i.p. en diferentes dosis 2 días antes del ensayo de exposición y hasta la finalización del ensayo.

El compuesto 1 redujo de forma estadísticamente significativa (ensayo-t, p<0,05) el número de eosinófilos en el lavado de pulmón comparado con el control positivo.

40 Modelo de estrés por frío

45 Machos de ratas Wistar con un peso corporal de 200 - 250 g (crianza propia) se clasificaron aleatoriamente en grupos. Se aplicó el vehículo (lactosa) en el volumen de 0,5 mL/100 g s.c. al grupo control negativo y positivo. Las sustancias de ensayo y el patrón fueron aplicadas una vez al día a lo largo de tres días a una dosis de 2 mg/kg en el volumen de 0,5 mL/100 g de peso corporal. El patrón se aplicó a la dosis de 1 mg/kg, en el volumen de 0,5 mL/100 g de peso corporal.

El día tres, 2 horas después del último tratamiento, todos los animales, excepto los del grupo control negativo, se sometieron a estrés por frío a 4°C durante 1 hora. Después del estrés, los animales se anestesiaron con tiopental

- 5 (Pliva d.d.) y se sacó sangre de todos los animales en tubos de ensayo que contenían K2 EDTA. Las muestras de plasma se congelaron a -70 °C. Los niveles de corticosterona se determinaron por el método fluorimétrico de acuerdo con Silber. Se extirparon los bazo de los animales y se pesaron, y sus pesos se compararon con los de los controles positivo y negativo. Los patrones, fluticasona (GlaxoWellcome) y budesonida (Steraloids), redujeron de forma estadísticamente significativa los niveles plasmáticos de corticosterona y redujeron el peso del bazo ( $P < 0,05$ ; ensayo-t).

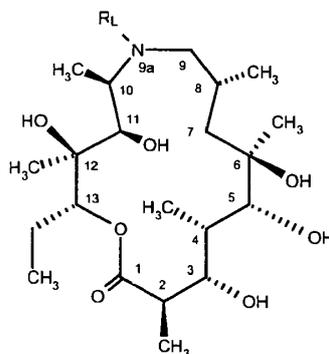
## MÉTODOS Y EJEMPLOS DE SÍNTESIS

## PRECURSORES

- 10 En el siguiente ejemplo de métodos de preparación, que no limita en modo alguno la originalidad de la invención, se describe la síntesis del compuesto de la invención a partir de los precursores macrólidos **M1**, **M2** y **M4** el precursor esteroideo **D5**.

Subunidades macrólidas

Las subunidades macrólidas **M1**, **M2** y **M4** se representan mediante la siguiente estructura general:



15

Tabla 1

	R <sub>L</sub>	Fórmula molecular	MH <sup>+</sup>
M1	H	C <sub>21</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>7</sub>	420,2
M2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	C <sub>24</sub> H <sub>44</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	473,3
M4	CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>48</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	477,4

## Método A

- 20 a) El compuesto **M1** (480 mg; 1,1 mmol) se disolvió en 10 mL de acrilonitrilo y la mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 24 horas. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 500 mg del compuesto **M2**, que se usó en síntesis posteriores sin purificación previa.
- b) El compuesto **M2** (500 mg) se disolvió en 20 mL de etanol absoluto y se hidrató con el catalizador PtO<sub>2</sub> (60 mg) durante dos días a la presión de 40 atm. La mezcla se purificó en una columna de gel de sílice, eluyente CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH=6:1:0,1. Se obtuvieron 193 mg de compuesto **M4**.
- 25 Las propiedades de los compuestos **M1**, **M2** y **M4** se presentan en la Tabla 1.

## Subunidades esteroideas

La subunidad esteroidea **D5** se representa mediante la siguiente estructura general:

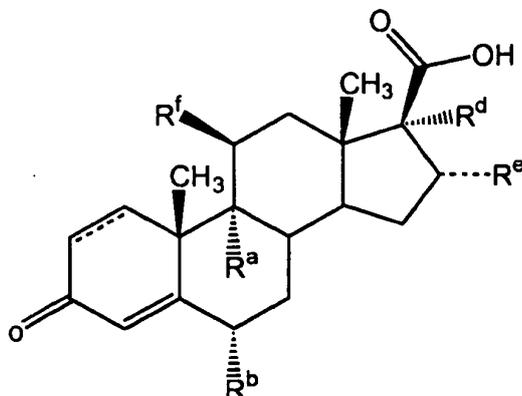


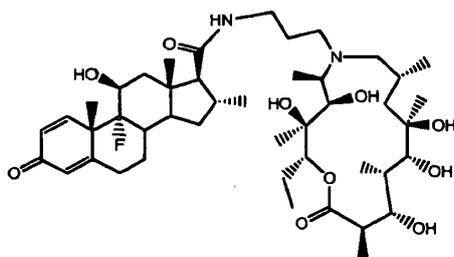
Tabla 2

	Enlace C/1-C/2	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>d</sup>	R <sup>e</sup>	R <sup>f</sup>	Fórmula molecular
D5	doble	F	H	H	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> FO <sub>4</sub>

5

## Ejemplo 1

Compuesto 1: (I; M = M4, D = D5)



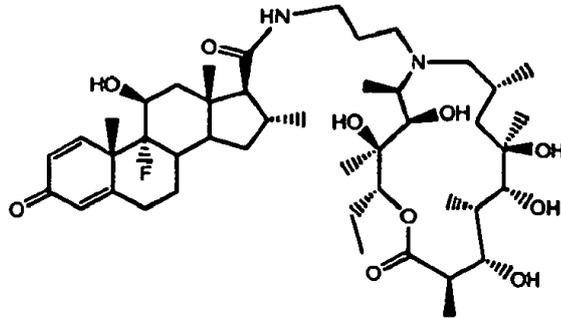
10

El compuesto **D5** (57,8 mg; 0,16 mmol) se disolvió en 5 mL de diclorometano seco bajo una corriente de argón. Se añadieron 0,209 mL de trietilamina a la solución, clarificándola. Posteriormente, se añadieron 43,9 mg de hidroxibenzotriazol, macrólido **M4** (76 mg; 0,1595 mmol) y 129,2 g de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla obtenida se purificó en una columna de gel de sílice, eluyente CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH=6:1:0,1. Se obtuvieron 32 mg de compuesto 1; MS (*m/z*): 821,4 [MH]<sup>+</sup>. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3423, 2939, 2876, 1718, 1664, 1625, 1560, 1541, 1458, 1376, 1353, 1296, 1249, 1178, 1089, 1054, 975, 959, 928, 889, 828, 811, 750, 669.

15

REIVINDICACIONES

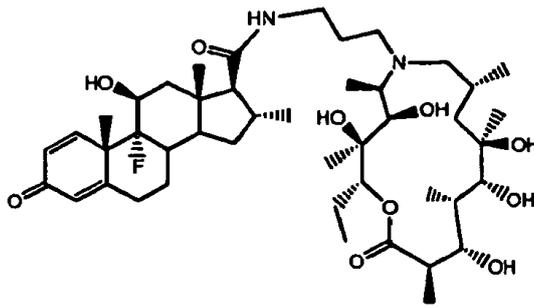
1. Un compuesto que tiene la estructura



5

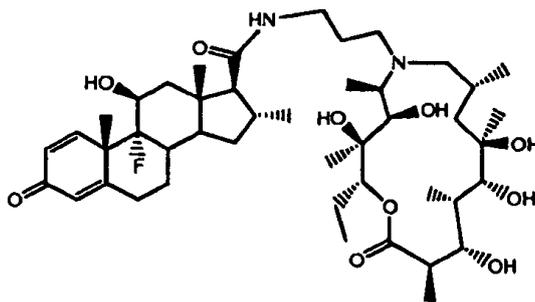
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 3. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, que tiene la estructura



4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, así como un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 5. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en terapia médica.

6. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento de asma.

7. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
8. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.
- 5 9. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento de psoriasis.
- 10 10. Uso de un compuesto, o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorias, **caracterizadas por** o asociadas a una respuesta inmunitaria inflamatoria no deseada, y todas las enfermedades y afecciones inducidas por o asociadas a una secreción excesiva de TNF- $\alpha$  e IL-1.
11. Uso de un compuesto, o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios o anafilácticos asociados a la infiltración de leucocitos en tejido inflamado.
- 15 12. Uso según la reivindicación 11, en donde dichas afecciones inflamatorias y los trastornos inmunitarios se seleccionan del grupo que consiste en asma, síndrome disneico en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, afecciones intestinales inflamatorias, enfermedad de Crohn, bronquitis y fibrosis quística.
- 20 13. Uso según la reivindicación 11, en donde dichas afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios se seleccionan del grupo que consiste en afecciones inflamatorias o trastornos inmunitarios de los pulmones, las articulaciones, los ojos, el intestino, la piel y el corazón.
- 25 14. Uso según la reivindicación 11, en donde dichas afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios se seleccionan del grupo que consiste en asma, síndrome disneico en adultos, bronquitis, fibrosis quística, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, uveítis, conjuntivitis, afecciones intestinales inflamatorias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, proctitis distal, psoriasis, eczema, dermatitis, daño por infarto coronario, inflamación crónica, choque endotóxico y trastornos proliferativos de los músculos lisos.
- 30 15. Uso de un compuesto, o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorias **caracterizadas por** o asociadas a una producción desregulada y excesiva de citocinas o mediadores de la inflamación.
- 35 16. Uso de un compuesto, o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma.
17. Uso de un compuesto, o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 40 18. Uso de un compuesto, o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.
19. Uso de un compuesto, o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de psoriasis.