

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 531**

51 Int. Cl.:

A61K 31/444	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)
A61K 31/4418	(2006.01)	A61P 17/02	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01)	C07D 213/64	(2006.01)
A61K 31/502	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
A61K 31/5415	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05800304 .7**

96 Fecha de presentación: **28.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1804797**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54 Título: **Uso de compuesto de piridina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las lesiones cutáneas**

30 Prioridad:
29.10.2004 JP 2004315553

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.06.2012

73 Titular/es:
**Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:
**TAKAGI, Tamotsu y
NAOTSUKA, Atsuko**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 383 531 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

5 Usos de un compuesto de piridina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las lesiones cutáneas

5 **Campo técnico**

10 La presente invención proporciona un compuesto de piridina para su uso en la promoción de la curación de las lesiones cutáneas seleccionadas entre las heridas graves o crónicas, úlceras de decúbito (úlceras por presión), úlceras térmicas, úlcera vascular obstructiva que incluye las úlceras en las piernas, úlceras diabéticas, úlceras traumáticas y úlceras post-quirúrgicas.

15 **Antecedentes de la técnica**

15 Diversos factores pueden causar las lesiones cutáneas tales como heridas, úlcera de decúbito o úlcera térmica. Se ha reconocido también como un problema fármaco económico grave el estrés considerable que causan en los pacientes tales lesiones cutáneas, porque a menudo se requiere un tratamiento a largo plazo para reparar la lesión cutánea especialmente en el caso de las lesiones cutáneas crónicas tales como las úlceras de decúbito.

20 La curación de la lesión cutánea se consigue, en general, a través de una serie de sucesos que comprenden (1) la fase de inflamación, (2) la fase de proliferación celular y (3) la fase de reconstitución epidermis/dermis. Se considera que diversos factores tales como un factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), un factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), un factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de los queratinocitos (KGF), factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) y similares trabajan en condiciones muy complicadas en el proceso de curación. En el aspecto histopatológico, la angiogénesis transitoria es un suceso esencial en el proceso de curación de la lesión cutánea. En este aspecto, entre los factores de crecimiento mencionados anteriormente, el VEGF es uno de los factores primarios promotores de la angiogénesis y promotor de la curación de la lesión cutánea (American Journal of Pathology (2004) : Vol. 164 (6), pp 1935-47, FASEB Journal (2004) : Vol. 18 (11), pp 1264-66).

30 Como un agente para el tratamiento de la lesión cutánea, se ha conocido una preparación de prostaglandina E2 (alprostadil alfadex), una preparación de dibutilil cAMP (bucladecín sodio), una preparación de sacarosa/yoduro de povidona, una preparación de tocoferil tretinoína y similares. Sin embargo, estos agentes, no siempre son eficaces en el tratamiento de las lesiones cutáneas crónicas tales como las úlceras cutáneas crónicas.

35 Recientemente, el bFGF, uno de los factores de crecimiento mencionados anteriormente, se desarrolló debido a su actividad fisiológica (angiogénesis - actividad promotora) en base a la actividad promotora para la proliferación de fibroblastos, célula endotelial vascular y célula del músculo liso vascular y se empezaron a usar.

40 Hay otros medicamentos que se pueden usar como un agente promotor de la curación de la lesión cutánea. Por ejemplo, algunas bibliografías reseñan que un derivado de la prostaglandina I1 (PGI1) mostró una actividad promotora de la curación de heridas en modelos animales (Japanese Journal of Pharmacology (1995): vol. 67 (Suppl.1), p 275 (P3-116)) o que se puede esperar que un inhibidor fosfodiesterasa 5 tal como el sildenafil usado clínicamente para el tratamiento de la disfunción eréctil promueva la curación de las heridas debido a su actividad vasodilatadora mediada por un aumento en el nivel intracelular de cGMP (Documento WO2002/015893). Sin embargo, estos fármacos todavía no se han empezado a usar.

50 Por otro lado, hay algunas bibliografías que informan que se puede esperar que un determinado tipo de compuestos, por ejemplo, un compuesto heterocíclico que contiene oxígeno tal como un compuesto de benzofurano (Patente de los Estados Unidos de América N° 6716987) o un compuesto de ácido nicotínico (Publicación de Patente de los Estados Unidos de América N° 2003/0195233) muestren un efecto promotor de la curación de las heridas. Sin embargo, aún no se ha comprobado ni su mecanismo de acción en el proceso de curación de las heridas ni su utilidad clínica.

55 Mientras tanto, se ha conocido un compuesto de piridina (es decir, un compuesto de naftaleno sustituido con piridilo y un compuesto de isoquinolina sustituida con piridilo) como un agente antiasmático con una actividad de inhibición de la broncoconstricción y una actividad inhibitoria de la inflamación de la vía respiratoria mediada por su actividad inhibitoria PDE4 (Documento EP748805, Documento EP848000). Pero nunca se ha informado de su actividad promotora de curación de la lesión cutánea.

60 El Documento EP 0557016 A desvela el uso de los derivados de naftaleno en la profilaxis y en el tratamiento del asma.

65 El Documento WO 03/073981 A desvela el uso de inhibidores de la citoquina proinflamatoria para mejorar la curación de las heridas.

Hubner, G. et al, CYTOKINE, Vol. 8, Nº 7 (Julio), 1996, 548-556, informa que se producen defectos graves en la curación de las heridas en los ratones que se tratan con un agente antiinflamatorio esteroideo (por ejemplo, glucocorticoide) que inhibe la expresión de la citoquina proinflamatoria (tal como TNF- α e IL-1).

5 El Documento WO 2004/037183 A2 desvela el uso de un inhibidor de PDE-4 en el tratamiento de las afecciones que comportan fibrosis.

El Documento WO 03/068235 A1 desvela el uso de los derivados de nicotinamida que son inhibidores de PDE-4 en el tratamiento de las heridas.

10 El Documento US 2004/0038958 desvela el uso de hidroxí indoles sustituidos en el tratamiento de una lesión cutánea.

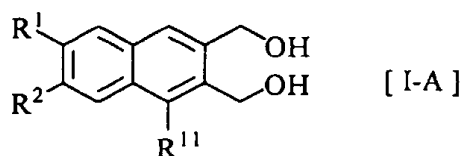
15 Lund, L.R. et al, The EMBO Journal, Vol.18, No.17, 1999, 4645-4656, desvela que el tratamiento de ratones con galardina inhibidora de la metaloproteasa perjudica la curación de las heridas cutáneas en los ratones.

Zhou, L.-J. et al, British Journal of Dermatology, 143, 2000, 506-512, desvela que una pomada que contiene adenosín monofosfato cíclico de dibutirilo (DBcAMP) promueve la curación de las heridas.

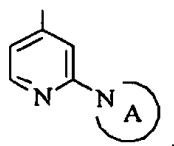
20 El Documento GB 2233041 A desvela una composición para el tratamiento de las heridas graves que comprende i) uno o más de un agonistas de la adenilil ciclasa, ii) 3',5'-adenosín monofosfato cíclico (cAMP) o una sal o un derivado del mismo y iii) un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE).

Divulgación de la invención

25 La presente invención se refiere a un compuesto de piridina de la siguiente fórmula [I-A]:



30 en la que R¹¹ es un grupo de la siguiente fórmula:



35 R¹ y R² son iguales o diferentes y son un grupo seleccionado entre el grupo metoxi y el grupo etoxi y el Anillo A es (a) un grupo dihidro o tetrahydroquinolilo hidroxisustituido, (b) un grupo dihidro o tetrahydroisoquinolilo oxosustituido sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido con piridilo y un grupo alcoxi C₁₋₆ morfolino, (c) un grupo dihidro o tetrahydroftalazinilo oxosustituido sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo y un grupo di(alquilo C₁₋₆)aminofenilo o (d) un grupo dihidro o tetrahydroquinazolinilo oxosustituido;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en la promoción de la curación de las lesiones cutáneas seleccionadas entre heridas graves o crónicas, úlceras de decúbito (úlceras por presión), úlceras térmicas, úlcera vascular obstructiva que incluye las úlceras en las piernas, úlceras diabéticas, úlceras traumáticas y úlceras post-quirúrgicas.

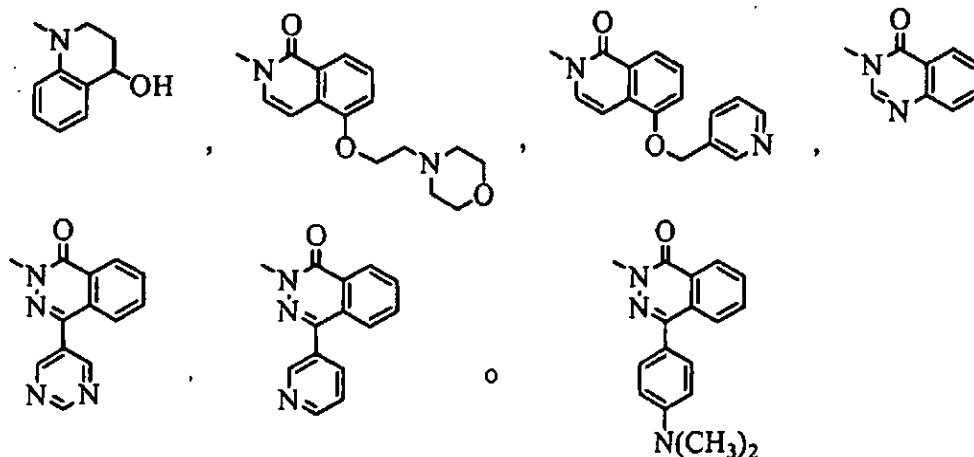
45 El medicamento que comprende el compuesto de la presente invención es útil para la promoción de la curación de las lesiones cutáneas tales como las heridas (por ejemplo, herida traumática y herida postquirúrgica), úlcera de decúbito, úlceras cutáneas crónicas (por ejemplo, úlcera térmica, úlcera vascular obstructiva incluyendo la úlcera en las piernas y la úlcera diabética).

50 El mecanismo de acción exacto del compuesto [I-A] o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el proceso de curación de la lesión cutánea aún no se ha demostrado. Actualmente, su potente actividad promotora en la proliferación de las células endoteliales microvasculares dérmicas puede conducir a una posible hipótesis de que una cadena de respuestas que comprende la expresión aumentada de un mitógeno específico de las células endoteliales vasculares (VEGF) inducida por tal compuesto de piridina y por la migración celular inducida por VEGF
55 y la proliferación seguida por la promoción de la angiogénesis en un tejido diana desempeña un papel importante en

la curación de la lesión cutánea, aunque otros factores de crecimiento tales como el FGF inducido por VEGF podrían estar involucrados en tal proceso de manera cooperativa.

Mejor manera de llevar a cabo la invención

5 Entre los compuestos de piridina [I-A] mencionados anteriormente, los ejemplos de un compuesto adicional farmacológicamente preferente incluyen un compuesto en el que el Anillo A es un grupo de la siguiente fórmula:



10 Entre ellos, los ejemplos de un compuesto farmacológico particularmente preferente incluyen un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: 2-(4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)-4-[2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxi-naftalen-1-il]piridina; 4-[2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftalen-1-il]-2-[1-oxo-1,2-dihidro-5-(2-morfolinoetoxi)-isoquinolin-2-il]piridina; y 4-[2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftalen-1-il]-2-[1-oxo-1,2-dihidro-5-(3-piridilmetoxi)-1-isoquinolin-2-il]piridina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Cuando el compuesto [I-A] de la presente invención tiene un átomo o átomos de carbono asimétricos en su molécula (por ejemplo, en el Anillo A), puede existir en la forma de un estereoisómero del mismo (diaestereoisómeros, isómeros ópticos) debido a dicho átomo o átomos de carbono asimétricos del mismo y la presente invención también incluye cualquiera de los estereoisómeros y una mezcla de los mismos.

20 El medicamento que comprende el compuesto de la presente invención es útil para la promoción de la curación de las lesiones cutáneas tales como las heridas (herida traumática, herida postquirúrgica y similares), úlcera de decúbito, úlceras cutáneas crónicas (úlceras termal, úlcera vascular obstructiva que incluye la úlcera en las piernas, úlcera diabética y similar).

25 Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto [I-A] incluyen una sal de ácido inorgánico tal como un hidrocioruro, un sulfato o un hidrobromuro y una sal de ácido orgánico tal como un acetato, fumarato, un oxalato, un metanosulfonato o un maleato.

30 El compuesto [I-A] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede preparar mediante un proceso conocido como se describe en, por ejemplo, el Documento EP74880581, el Documento EP848000B1 o en la Patente de los Estados Unidos América N° 5342941.

35 El compuesto [I-A] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar directa o indirectamente por vía tópica en el lugar de la lesión y su dosificación puede variar de acuerdo con las edades, los pesos y las afecciones del sujeto/pacientes con necesidad del tratamiento de la lesión cutánea o el tipo o el grado de tal lesión cutánea. Por ejemplo, normalmente está en el intervalo de 0,05 a 100 mg/lesión cutánea, preferentemente de 0,1 a 10 mg/lesión cutánea. La frecuencia de la dosificación se puede determinar adecuadamente según se necesite. Por ejemplo, lo habitual es su administración de una a cuatro veces al día, preferentemente de una a dos veces al día.

40 El medicamento que comprende el compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de la lesión cutánea tiene una potente actividad de promoción de la proliferación celular microvascular dérmica y por lo tanto se puede aplicar al tratamiento (por ejemplo, promoción de la cura) de las lesiones cutáneas tales como las heridas (por ejemplo, herida traumática y herida postquirúrgica), úlcera de decúbito o úlceras cutáneas crónicas (por ejemplo, úlcera térmica, úlcera vascular obstructiva que incluye la úlcera las piernas y úlcera diabética).

45 Además, los compuestos [I-A] de la presente invención incluyen un compuesto que no presenta un determinado efecto no deseado de manera sustancial tal como, por ejemplo, citotoxicidad y fotosensibilidad al menos en el intervalo de la dosificación eficaz para el tratamiento de la lesión cutánea. El medicamento que comprende el

compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de la lesión cutánea que comprende tal compuesto puede ser útil como un agente terapéutico desde un aspecto de seguridad.

- Además del compuesto [I-A] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo, si se requiere se pueden incorporar al medicamento que comprende el compuesto de la presente invención uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un potenciador de la penetración, un agente para el ajuste del pH, un conservante, un agente saborizante, un agente aromatizante, un agente dispersante, un humectante, un agente estabilizante, un agente antiséptico, un agente de suspensión o un tensioactivo.
- Los ejemplos del potenciador de la penetración incluyen por ejemplo un alcohol monovalente con 20 átomos de carbono o con menos de 20 átomos de carbono, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico y alcohol estearílico, un compuesto de pirrolidona tal como 2-pirrolidona y 1-metil-2-pirrolidona, un compuesto de urea tal como urea y tiourea, un compuesto de ciclodextrina tal como alfa-dextrina, mentol, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, tioglicolato cálcico y limoneno. La cantidad de la incorporación de dicho potenciador de la penetración puede variar de acuerdo con la forma de preparación o de la base vehículo. Normalmente está en el intervalo de un 0,1 % p/p o superior, preferentemente 0,3 % p/p o superior desde el punto de vista de la expresión eficaz de la actividad de la potenciación de la penetración y en el intervalo de 10 % p/p o inferior, preferentemente 5 % p/p o inferior desde el punto de vista de la supresión de las reacciones adversas al fármaco.
- El agente de ajuste del pH puede ser un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico y un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido succínico o ácido málico o una sal metálica de los mismos. La cantidad de incorporación de dicho agente de ajuste del pH puede variar de acuerdo con la forma de preparación o de la base vehículo. Normalmente está en el intervalo para el que el pH de la composición objetivo esté dentro del intervalo de 4 a 8.
- El conservante puede ser, por ejemplo, parabeno, metilparabeno, clorobutanol y alcohol bencilico.
- El agente aromatizante puede ser, por ejemplo, mentol, aceite de rosa, aceite de eucalipto, d-alcanfor.
- El agente de dispersión puede ser metafosfato sódico, polifosfato potásico, ácido silícico anhidro.
- El humectante puede ser, por ejemplo, un propilenglicol, glicerina, sorbitol, lactato sódico y hialuronato sódico.
- El agente estabilizante puede ser, por ejemplo, sulfito sódico, tocoferol, ácido etilendiamintetraacético (EDTA) y ácido cítrico.
- El agente de suspensión puede ser, por ejemplo, un tragacanto en polvo, una goma arábica en polvo, una bentonita y una carboximetilcelulosa.
- El tensioactivo puede ser, por ejemplo, un aceite de ricino polioxi-etilén-hidrogenado, un éster de ácido graso de sorbitán tal como sesquioleato de sorbitán y un estearato de polioxilo.
- El medicamento que comprende el compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de la lesión cutánea se puede usar como un agente tópico para su administración directamente en el lugar de la lesión/herida en forma de, por ejemplo, pomadas, cremas, lociones, linimientos, cataplasmas, tiritas, parches, geles y disoluciones.
- Para las pomadas o las cremas mencionadas anteriormente, se puede usar una base oleosa o una base en forma de emulsión. La base oleosa puede ser un hidrocarburo tal como un hidrocarburo C₁₂₋₃₂ que incluye, por ejemplo, parafina, vaselina blanca, escualeno, escualano y una base plástica, un alcohol superior tal como un alcohol alifático monovalente C₁₂₋₃₀ que incluye, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol oleico, un ácido graso superior tal como un ácido graso C₆₋₃₂ saturado o insaturado que incluye ácido palmítico y ácido esteárico, un éster de ácido graso superior tal como palmitato de miristilo, estearato de estearilo, un éster de ácido graso con un alcohol alifático monovalente C₁₄₋₃₂ que incluye lanolina y cera de carnaúba, un éster de un ácido alifático saturado o insaturado C₁₀₋₂₂ con glicerina que incluye monolaurato de glicerilo o un derivado hidrogenado del mismo, un compuesto glicol que incluye etilenglicol, propilenglicol y polietilenglicol, un aceite vegetal y un aceite animal.
- La base de emulsión puede ser una base de aceite en agua, una base de agua en aceite o una base de suspensión. Los ejemplos de la base de aceite en agua incluyen una base preparada mediante la emulsión o la dispersión de un ingrediente oleoso tal como, por ejemplo, Tanolin, propilenglicol, alcohol estearílico, vaselina, aceite de silicona, parafina líquida, monoestearato de glicerilo y polietilenglicol con agua en presencia o en ausencia de un tensioactivo. Los ejemplos de base de agua en aceite incluyen una base preparada mezclando un ingrediente oleoso tal como vaselina blanca, parafina líquida y similar con agua en presencia o en ausencia de un tensioactivo y emulsionando o dispersando después la mezcla. La base de suspensión puede ser una base acuosa en forma de un gel preparada mezclando un agente de suspensión tal como, por ejemplo, almidón, glicerina, una carboximetilcelulosa de alta viscosidad y un polímero de carboxivinilo con agua.

El medicamento que comprende el compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de la lesión cutánea se puede preparar de la manera convencional para producir una preparación tópica, por ejemplo, mezclando, emulsionando o suspendiendo los materiales para una base, mezclando el ingrediente activo y otros aditivos con la base y mezclándolos en un mezclador tal como una batidora de tornillo.

5 El medicamento que comprende el compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de la lesión cutánea se puede usar en cualquier forma de loción de tipo suspensión, emulsión o disolución. Los ejemplos de la base para una loción de tipo suspensión incluyen una mezcla que comprende un agente de suspensión tal como, gomas que incluyen goma arábica y tragacanto, compuestos de celulosa que incluyen la metilcelulosa y la hidroxietilcelulosa, arcillas que incluyen bentonita y agua. Los ejemplos de la base para una loción de tipo emulsión incluyen una emulsión que comprende agua y un aceite tal como los ácidos grasos que incluyen ácido esteárico y ácido oleico o alcoholes alifáticos superiores que incluyen alcohol cetílico. Los ejemplos de la base para una loción de tipo disolución incluyen agua y alcoholes tales como el alcohol etílico, glicerina o propilenglicol. Tales lociones se pueden preparar mezclando la base y el agua, agitando la mezcla, mezclando con esto el ingrediente activo y los aditivos adecuados y, si es necesario, filtrando tal mezcla.

10 15 Los ejemplos de la base para un linimento incluyen aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como alcohol etílico o alcohol isopropílico y una mezcla de tales aceites con agua. Dicho linimento se puede preparar mediante la disolución del ingrediente activo y, si es necesario, mezclando los aditivos adecuados con la mezcla.

20 Los ejemplos de la base para una cataplasma incluyen los polímeros solubles en agua tales como un ácido poliacrílico, un alcohol de polivinilo o una pirrolidona de polivinilo. Dicha cataplasma se puede preparar mezclando el ingrediente activo, la base y los aditivos adecuados, calentando seguido de enfriamiento de la mezcla.

25 Los ejemplos de la base para tiritas o parches incluyen una combinación de un vehículo tal como un tejido sin costuras, elastómeros tal como caucho natural o caucho de isopreno, cargas tales como zinc blanco u óxido de titanio, agentes de adhesión tales como resinas de terpeno, agentes exfoliantes tales como acetato de vinilo, suavizantes tales como parafina líquida o antioxidantes tales como dibutilhidroxitolueno (BHT). Dichas tiritas y parches se pueden preparar mediante las maneras convencionales tales como un método de disolución y similares.

30 Los ejemplos del disolvente para una disolución incluyen agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, polietilenglicol tal como PEG400, propilenglicol, carbonato de propileno y una mezcla de los mismos. Dichas disoluciones se pueden incorporar en una gasa o en apósitos.

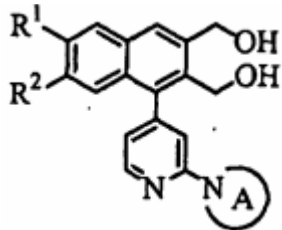
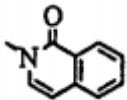
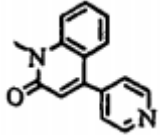
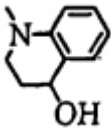
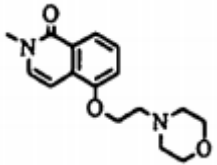
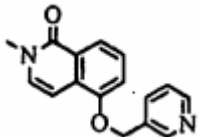
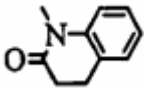
35 La cantidad incorporada del ingrediente activo puede variar de acuerdo con la forma de las preparaciones y podría ser de 0,0025 a 5 % p/p, preferentemente de 0,005 a 0,5 % p/p para la pomada y de 0,1 a 200 mg/ml, preferentemente de 0,1 a 20 mg/ml para la disolución.

40 El medicamento que comprende el compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de la lesión cutánea también se puede usar de manera concomitante con otros agentes para el tratamiento de la herida o de la úlcera cutánea. Además, si se requiere, se pueden incorporar en la preparación farmacéutica de la presente invención otras sustancias fisiológicamente activas con la capacidad de promoción de la lesión cutánea/curación de la herida (por ejemplo, factores de crecimiento tales como PDGF, TGF- α , TGF- β , bFGF, EGF y similares).

45 La presente invención se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos/experimentos, pero no se debería interpretar como una limitación a ellos. Mientras tanto, entre los compuestos en la Tabla 1, cada compuesto con un átomo o átomos de carbono asimétricos está en forma de una mezcla racémica, a menos que se describa cualquier representación de un isómero óptico.

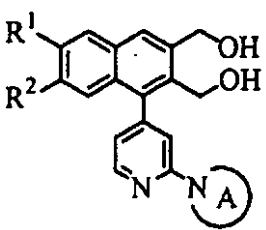
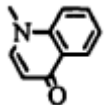
50

Tabla 1 (N° 1)

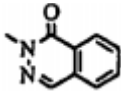
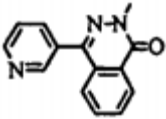
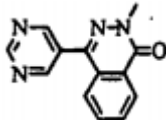
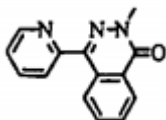
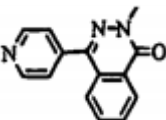
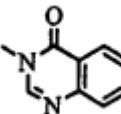
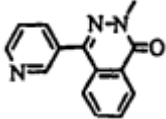
			
	R ¹	R ²	Anillo A
Compuesto de Referencia N° 1	C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-	
Compuesto de Referencia N° 2*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto N° 1	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto N° 2*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto N° 3*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto de Referencia N° 3*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

*: hidrocloreuro

Tabla 1 (N° 2)

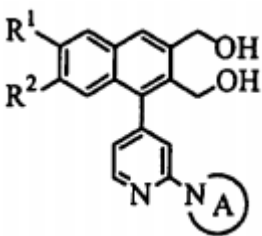
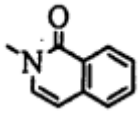
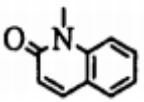
			
	R ¹	R ²	Anillo A
Compuesto de Referencia N° 4	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

(continúa)

	R1	R2	Anillo A
Compuesto de Referencia N° 5	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto N° 4*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto N° 5*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto N° 6*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto N° 7*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto de Referencia N° 6*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto N° 8	C ₂ H ₅ O-	CH ₃ O-	

*: hidrocloreuro

Tabla 1 (N° 3)

			
Compuesto de Referencia N°	R ¹	R ²	Anillo A
7	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
8	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

(continúa)

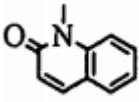
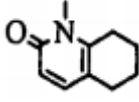
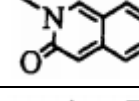
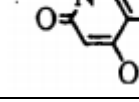
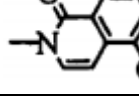
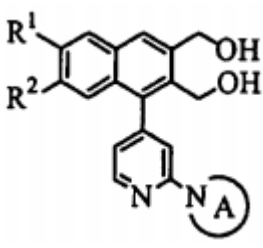
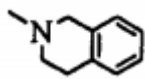
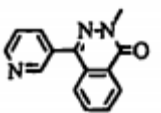
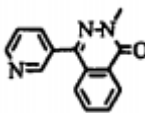
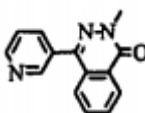
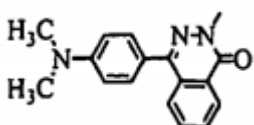
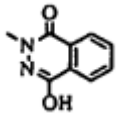
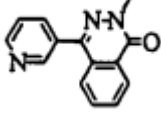
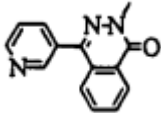
Compuesto de Referencia N°	R1	R2	Anillo A
9	C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-	
10	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
11	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
12	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
13	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

Tabla 1 (N° 4)

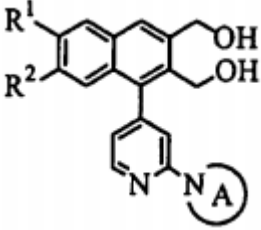
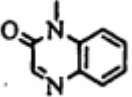
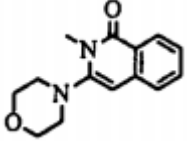
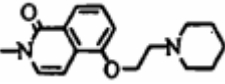
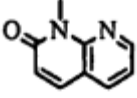
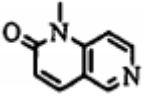
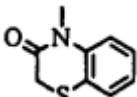
			
	R ¹	R ²	Anillo A
Compuesto de Referencia N° 14*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto N° 9*	CH ₃ O-	C ₂ H ₅ O-	
Compuesto N° 8*	C ₂ H ₅ O-	CH ₃ O-	
Compuesto N° 10*	C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-	
Compuesto N° 11*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

(continúa)

	R1	R2	Anillo A
Compuesto de Referencia N° 15	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto de Referencia N° 16*	(CH ₃) ₂ CHO-	CH ₃ O-	
Compuesto de Referencia 17*	CH ₃ (CH ₂) ₃ O-	CH ₃ O-	

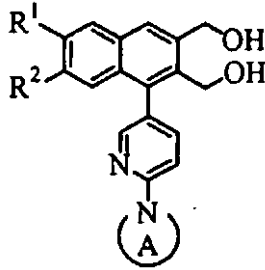
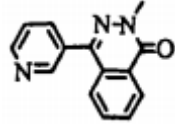
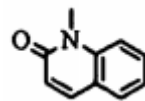
*: hidrocloreuro

Tabla 1 (N° 5)

	R ¹	R ²	Anillo A
			
Compuesto de Referencia N° 18	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto de Referencia N° 19*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto N° 12*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto de Referencia N° 20	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto de Referencia N° 21	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto de Referencia N° 22	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

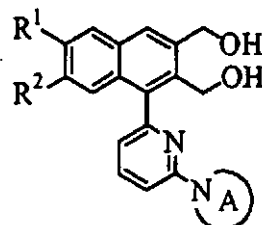
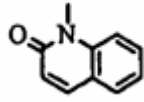
*: hidrocloreuro

Tabla 1 (Nº 6)

			
	R ¹	R ²	Anillo A
Compuesto de Referencia Nº 23*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
Compuesto de Referencia Nº 24	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

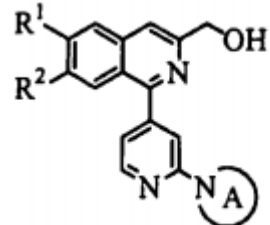
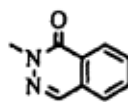
*: hidrocioruro.

Tabla 1 (Nº 7)

			
	R ¹	R ²	Anillo A
Compuesto de Referencia Nº 25	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

5

Tabla 1 (No. 8)

			
Compuesto de Referencia Nº	R ¹	R ²	Anillo A
26	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

(continúa)

Compuesto de Referencia N°	R1	R2	Anillo A
27*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
28*	C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-	
29*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

*: hidrocloreuro

Tabla 1 (N° 9)

Compuesto de Referencia N°	R ¹	R ²	Anillo A
30*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
31*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
32*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
33*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
34*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	
35*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

(continúa)

Compuesto de Referencia N°	R1	R2	Anillo A
36*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

*: hidrocloreuro

Tabla 1 (N°. 10)

Compuesto de Referencia N°	R ¹	R ^c	Anillo A
37*	C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-	
38*	C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-	
39*	C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-	
40*	CH ₃ O-	CH ₃ O-	

*: hidrocloreuro

5

Tabla 1 (N°. 11)

Compuesto de Referencia N°	R ¹	R ^c	R ^u
41	C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-	-(CH ₂) ₂ OCH ₃

La presente invención se ilustra con más detalle mediante los siguientes Experimentos pero no se debería interpretar como limitado a ello.

10 Experimento 1

[Promoción de la actividad *in vitro* del compuesto de piridina en la proliferación de las células endoteliales microvasculares dérmicas humanas (HDMEC)]

Método:

La actividad de la promoción de la curación de las heridas de los compuestos de ensayo se investigó en términos de la actividad de la promoción en la proliferación de HDMEC de la siguiente manera. Como un HDMEC, se usaron en este estudio células endoteliales microvasculares dérmicas de un adulto normal (Hybridoma (1996): Vo1,15 (4), pp 279-288).

Una suspensión del HDMEC mencionado anteriormente (2×10^4 células/ml, Cryo HMVEC-Ad; marca comercial registrada por Cambrex Inc.) se sembraron en una placa de 48 pocillos (250 μ l/pocillo). Las células se cultivaron en un medio de proliferación (BletKit EGM-2-MV; marca comercial registrada por Cambrex Inc.) durante un día. Después de la sustitución de un medio de ensayo (450 μ l, sin bFGF, EGF ni VEGF BletKit EGM-2-MV; marca comercial registrada por Cambrex Inc.) para el medio de proliferación, se añadió una disolución de dimetilsulfóxido al compuesto de ensayo (0,1 % v/v, 50 μ l) a cada pocillo y las células se cultivaron durante 96 horas. Después del cultivo, el medio de ensayo se retiró mediante aspiración y las células residuales se suspendieron en una disolución de Isoton II (500 μ l; Beckmann-Coulter Ltd.) conteniendo tripsina al 0,05 % y ácido etilendiamintetraacético al 0,02 %. La suspensión se diluyó (11 veces) con la disolución de Isoton II (5 ml) y se contó el número de células mediante un contador Coulter ZI (Beckmann-Coulter Ltd.).

Como un grupo de control negativo, se cultivó HDMEC de la misma manera, pero en ausencia del compuesto de ensayo, como se ha descrito anteriormente. Como un grupo de control positivo, se cultivó HDMEC de la misma manera, pero usando una disolución de bFGF (0,1 μ g/ml de medio) en lugar de la disolución del compuesto de ensayo.

Resultados:

La actividad de promoción de cada compuesto de ensayo en la proliferación de HDMEC se representa en las siguientes Tablas 2 a 5. A partir de estos resultados, es evidente que cada uno de los compuestos de ensayo (0,1 - 1 μ M) presentó una actividad de la promoción equivalente tanto en la proliferación de HDMEC como bFGF (0,1 μ g/ml de medio).

Tabla 2

Grupos de ensayo		Número de células después de 96 horas (células)
Compuesto N° 1 en la Tabla 1	0,1 μ M	$1,31 \times 10^4$
	1,0 μ M	$1,61 \times 10^4$
Control negativo		$0,95 \times 10^4$
Control positivo		$1,31 \times 10^4$

Tabla 3

Grupos de ensayo		Número de células después de 96 horas (células)
Compuesto N° 2* en la Tabla 1	0,1 μ M	$2,04 \times 10^4$
	1,0 μ M	$2,50 \times 10^4$
Compuesto de Referencia N° 30* en la Tabla 1	0,1 μ M	$1,87 \times 10^4$
	1,0 μ M	$2,25 \times 10^4$
Compuesto de Referencia N° 31* en la Tabla 1	0,1 μ M	$1,74 \times 10^4$
	1,0 μ M	$2,10 \times 10^4$
Compuesto de Referencia N° 33* en la Tabla 1	0,1 μ M	$2,01 \times 10^4$
	1,0 μ M	$2,14 \times 10^4$
Compuesto de Referencia N° 40* en la Tabla 1	0,1 μ M	$2,00 \times 10^4$
	1,0 μ M	$2,04 \times 10^4$
Control negativo		$1,65 \times 10^4$

35

(continúa)

Grupos de ensayo	Número de células después de 96 horas (células)
Control positivo	1,81 x 10 ⁴
*: hidroclicloruro	

Tabla 4

Grupos de ensayo	Número de células después de 96 horas (células)	
Compuesto de Referencia N° 36* en la Tabla 1	0,1 µM	1,97 x 10 ⁴
	1,0 µM	2,37 x 10 ⁴
Compuesto de Referencia N° 38* en la Tabla 1	0,1 µM	1,78 x 10 ⁴
	1,0 µM	1,97 x 10 ⁴
Control negativo	1,68 x 10 ⁴	
Control positivo	1,95 x 10 ⁴	
*: hidroclicloruro		

5

Tabla 5

Grupos de ensayo	Número de células después de 96 horas (células)	
Compuesto de Referencia N° 10 en la Tabla 1	0,1 µM	2,13 x 10 ⁴
	1,0 µM	2,41 x 10 ⁴
Compuesto de Referencia N° 34* en la Tabla 1	0,1 µM	2,16 x 10 ⁴
	1,0 µM	2,28 x 10 ⁴
Compuesto de Referencia N° 41 en la Tabla 1	0,1 µM	1,98 x 10 ⁴
	1,0 µM	-2,11 x 10 ⁴
Control negativo	1,58 x 10 ⁴	
Control positivo	2,03 x 10 ⁴	
*: hidroclicloruro		

Experimento 2[Promoción de la actividad *in vivo* del compuesto de piridina en la curación de las heridas]

10

Método:

15 Se sangraron ratones macho diabéticos espontáneamente (C57BLKsJ-db/db Jcl, edad: 9 semanas, peso: 30-40 g; Nippon-Clair; 4 ratones/grupo) hasta que su edad fue de 10 a 12 semanas. Anestesiados con pentobarbiturato, se rasuró el pelo del dorso de los ratones y se limpió con etanol. Se preparó una herida cutánea circular de espesor total (2 cm²) en el dorso de los ratones. Una disolución del compuesto de ensayo en suero salino fisiológico (20 µl; 10 µg/herida) se administró gota a gota en el lugar de la herida y se cubrió el lugar de la herida con un apósito transparente (Bioclusive, marca comercial registrada por Johnson & Johnson Inc.). Hasta que la herida se curó completamente, se llevó a cabo la administración del compuesto de ensayo, el cambio del apósito transparente, la limpieza del lugar de la herida y se midió el área de la herida cada dos a cuatro días. Mientras tanto, se administró a los ratones del grupo de control una disolución de suero salino fisiológico (20 µl) en lugar de la disolución del compuesto de ensayo.

20

Resultados:

25

Los resultados se muestran en las siguientes Tablas 6 a 8. A partir de estos resultados, es evidente que la duración para obtener una curación total de la herida en el grupo tratado con el compuesto de ensayo fue significativamente menor que en el del grupo de control.

30

Tabla 6

Grupos de Ensayo	Días para obtener la curación completa de la herida (Media ± ETM)	Valor p (Control, ensayo t independiente, bilateral)
Grupo tratado con el compuesto de ensayo (Compuesto N° 1 en la Tabla 1)	19,50 ± 0,5000	0,0004
Control	59,50 ± 5,575	-

Tabla 7

Grupos de Ensayo	Días para obtener la curación completa de la herida (Media ± ETM)	Valor p (Control, ensayo t independiente, bilateral)
Grupo 2* tratado con el compuesto de ensayo (Compuesto N° 2* en la Tabla 1)	20,75 ± 2,250	<0,0001
Grupo de Referencia tratado con el compuesto de ensayo (Compuesto N° 27* en la Tabla 1)	25,25 ± 6,303	0,0063
Grupo tratado con el compuesto de ensayo (Compuesto N° 3* en la Tabla 1)	27,25 ± 8,250	0,0255
Control	52,25 ± 1,887	-
*: hidrocioruro		

5

Tabla 8

Grupos de Ensayo	Días para obtener la curación completa de la herida (Media ± ETM)	Valor p (Control, ensayo t independiente, bilateral)
Grupo tratado con el compuesto de ensayo (Compuesto de Referencia N° 36* en la Tabla 1)	18,25 ± 1,031	0,0063
Control	49,00 ± 8,000	-
*: hidrocioruro		

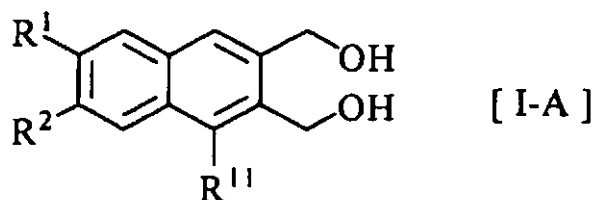
Susceptibilidad de aplicación industrial

10

El medicamento que comprende el compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de la lesión cutánea tiene una potente actividad de promoción de la proliferación celular microvascular dérmica y de ese modo se puede aplicar al tratamiento (por ejemplo, promoción de la curación) de las lesiones cutáneas tales como heridas, (por ejemplo, herida traumática y herida postquirúrgica), úlcera de decúbito o úlceras cutáneas crónicas, (por ejemplo, úlcera vascular obstructiva que incluye la úlcera en las piernas, úlcera diabética).

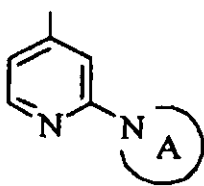
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de piridina de la siguiente fórmula [I-A]:



5

en la que R¹¹ es un grupo de la siguiente fórmula:



10

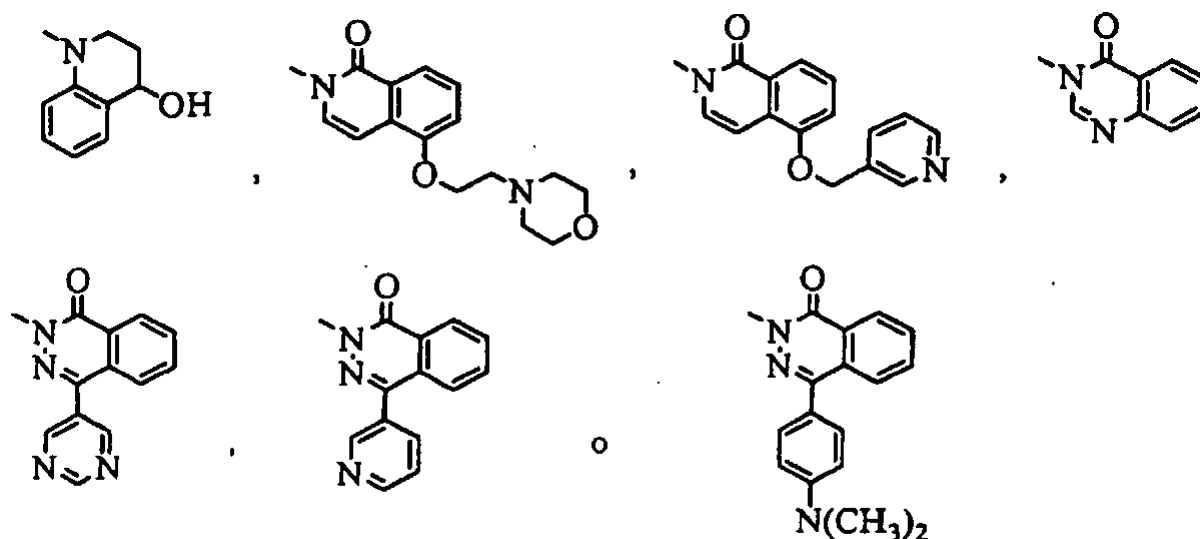
R¹ y R² son iguales o diferentes y son un grupo seleccionado entre un grupo metoxi y un grupo etoxi y el Anillo A es (a) un grupo dihidro o tetrahidroquinolilo hidroxisustituido, (b) un grupo dihidro o tetrahidroisoquinolilo oxosustituido sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido con piridilo y un grupo alcoxi C₁₋₆ morfolino, (c) un grupo dihidro o tetrahidroftalazinilo oxosustituido sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo y un grupo di(alquilo C₁₋₆)aminofenilo o (d) un grupo dihidro o tetrahidroquinazolinilo oxosustituido;

15

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en la promoción de la curación de las lesiones cutáneas seleccionadas entre las heridas graves o crónicas, úlceras de decúbito (úlceras de presión), úlceras térmicas, úlceras vasculares obstructivas que incluyen las úlceras en las piernas, úlceras diabéticas, úlceras traumáticas y úlceras post quirúrgicas.

20

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que el Anillo A es un grupo de la siguiente fórmula:



25

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en 2-(4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)-4-[2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftalen-1-il]piridina; 4-[2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftalen-1-il]-2-[1-oxo-1,2-dihidro-5-(2-morfolinoetoxi)-isoquinolin-2-il]piridina; y 4-[2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftalen-1-il]-2-[1-oxo-1,2-dihidro-5-(3-piridilmetoxi)-1-isoquinolin-2-il]piridina.

30

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 en las que la lesión cutánea es una herida grave o crónica.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 en las que la lesión cutánea es una úlcera de decúbito (úlceras por presión).
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 en las que la lesión cutánea se selecciona entre úlcera térmica, úlcera vascular obstructiva que incluye la úlcera en las piernas, úlcera diabética, úlcera traumática y úlcera postquirúrgica.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto es 1-[2-[4-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-1(2H)-ftalazinon-2-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno.