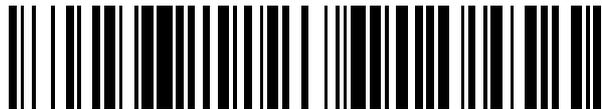


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 751**

51 Int. Cl.:

C07D 223/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/221 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

C07D 295/037 (2006.01)

C07D 243/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2005 E 05764252 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013 EP 1773779**

54 Título: **Agonistas de receptor nicotínico para el tratamiento de enfermedades inflamatorias**

30 Prioridad:

15.07.2004 US 890987

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

05.03.2014

73 Titular/es:

**UNIVERSITÉ LAVAL (100.0%)
1430 PAVILLON DES SCIENCES ET DE
L'EDUCATION
LAVAL, QC G1K 7P4, CA**

72 Inventor/es:

**CORMIER, YVON;
ISRAEL-ASSAYAG, EVELYNE;
BLANCHET, MARIE-RENÉE;
GAUDREAU, RENÉ C. y
LABRIE, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 445 751 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

Agonistas de receptor nicotínico para el tratamiento de enfermedades inflamatorias

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Continucción en parte de nº de serie 10/890.987 presentada el 15 de julio de 2004, que es una continuación en parte de nº de serie 10/469.999, presentada el 24 de febrero de 2004, que es una solicitud de fase nacional de PCT/CA02/00412 presentada el 25 de marzo de 2002.

Antecedentes de la invencióna) Campo de la invención

10 La presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo una variedad de enfermedades pulmonares, mediante el uso o la administración de agonistas de receptor nicotínico o análogos y derivados de los mismos.

b) Descripción de la técnica anterior

15 Aunque un hombre o mujer normales respira más de 1 m³ de aire cada hora, nuestros mecanismos de defensa pulmonar se ocupan habitualmente de las grandes cantidades de partículas, antígenos, agentes infecciosos y gases y humos tóxicos que están presentes en el aire inhalado. La interacción de estas partículas con el sistema inmune y otros mecanismos de defensa pulmonar da como resultado la generación de una respuesta inflamatoria controlada que es habitualmente protectora y beneficiosa. En general, este proceso se autorregula para conservar la integridad de la vía respiratoria y las superficies epiteliales alveolares donde ocurre el intercambio de gases. Sin embargo, en algunos casos, la respuesta inflamatoria no puede regularse y aumenta el potencial de daño de tejido. Dependiendo
20 del tipo de exposición ambiental, predisposición genética y una variedad de factores mal definidos, pueden agruparse un número anormalmente alto de células inflamatorias en diferentes sitios del sistema respiratorio, dando como resultado una dolencia o enfermedad.

25 La respuesta inflamatoria ante estímulos inhalados o intrínsecos se caracteriza por un aumento no específico de la permeabilidad vascular, la liberación de mediadores inflamatorios y quimiotácticos incluyendo histamina, eicosanoides, prostaglandinas, citocinas y quimiocinas. Estos mediadores modulan la expresión y acoplamiento de leucocitos-moléculas de adhesión a células endoteliales, permitiendo el agrupamiento de células inflamatorias presentes en la sangre.

30 Una reacción inflamatoria más específica implica el reconocimiento y generación de una respuesta inmunitaria específica exacerbada ante antígenos inhalados. Esta reacción está implicada en el desarrollo de asma, neumonitis por hipersensibilidad (NH) y posiblemente sarcoidosis. La desregulación de los mecanismos de reparación después de lesión pulmonar puede contribuir a la fibrosis y pérdida de función en asma, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y NH crónica.

35 Se ha reseñado anteriormente que la incidencia de NH es mucho menor entre los fumadores activos que en los no fumadores (1-4). La sarcoidosis es también menos frecuente en fumadores que en no fumadores (5, 6). Los mecanismos subyacentes de los efectos beneficiosos del tabaquismo sobre el desarrollo de NH y otras enfermedades inflamatorias son todavía desconocidos, pero pueden ligarse al efecto inmunomodulador de la nicotina. Existen observaciones clínicas de asma *de novo* o de exacerbación después de dejar de fumar. La prueba de esto es difícil de obtener y cualquier efecto protector de la nicotina en la prevención o el tratamiento del asma está probablemente superado por los efectos negativos del humo del tabaco con sus miles de constituyentes.

40 El efecto protector de fumar se ha reseñado también en otras enfermedades, siendo la más estudiada la colitis ulcerosa, una enfermedad inflamatoria intestinal (7, 8). La nicotina se ha usado exitosamente en el tratamiento de esta enfermedad (9, 10). Otros estudios se han fijado en el posible valor terapéutico de la nicotina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson (11, 12).

45 Los receptores nicotínicos son pentámeros compuestos por cinco subunidades polipeptídicas que actúan como canales iónicos activados por ligandos. Cuando el ligando se une al receptor, ocurre un cambio conformacional en el polipéptido, abriendo un canal central que permite al ión de sodio desplazarse desde el fluido extracelular al citoplasma. Se han identificado cuatro tipos de subunidades: α , β , γ y δ . El receptor puede consistir en cualquier combinación de estos cuatro tipos de subunidades (13). Trabajos recientes han mostrado que los macrófagos alveolares (MA) pueden expresar la subunidad α -7 (14), mientras que las células epiteliales bronquiales expresan las subunidades α -3, α -5 y α -7 (15) y los linfocitos las subunidades α -2, α -5, α -7, β -2 y β -4 (14). Los fibroblastos (16) y células del músculo liso de las vías respiratorias (17) expresan también estos receptores. Por lo tanto, las células pulmonares residentes (MA, células dendríticas, células epiteliales, fibroblastos, etc.) y aquellas agrupadas en enfermedades inflamatorias (linfocitos, células polimorfonucleares) expresan receptores nicotínicos.

La activación de receptor nicotínico en linfocitos afecta a la señalización intracelular, conduciendo a una activación incompleta de la célula. De hecho, el tratamiento con nicotina regula positivamente la actividad proteína cinasa, que a su vez regula positivamente la actividad fosfolipasa A2 (PLA2). La PLA2 es responsable de la escisión de 2-fosfato de fosfoinositol (PIP2) a 3-fosfato de inositol (IP3) y diacilglicerol (DAG) (18, 19). La presencia continua de IP3 en la célula parecería ser el resultado de la desensibilización de los almacenes de calcio, conduciendo a su agotamiento (19). Esta observación podría explicar el hecho de que los linfocitos tratados con nicotina no liberan suficiente calcio al citoplasma para activar factores de transcripción tales como NFκ-B (20).

La nicotina, el componente farmacológico principal del humo del tabaco, es uno de los agonistas de receptor nicotínico mejor conocidos (21). Esta sustancia natural tiene propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras bien definidas (22) y puede tener propiedades antifibróticas (23). La exposición de animales al humo de tabaco con altos niveles de nicotina es más inmunosupresor que de tabaco bajo en nicotina (24). Además, el tratamiento de ratas con nicotina inhibe la respuesta de anticuerpo específica de antígenos e induce la anergia de linfocitos T (25). Aunque aumentan en número, los MA de fumadores muestran una capacidad reducida de secretar citocinas inflamatorias en respuesta a endotoxinas (20, 25, 26) y la nicotina parece ser el componente responsable de esta inhibición (26). Un estudio ha mostrado también que los linfocitos de sangre periférica de fumadores expresan niveles mayores de ligando de FAS (FASL) y que la nicotina aumenta la expresión de FASL en linfocitos de no fumadores, indicando que la nicotina puede afectar a la apoptosis celular (27). Se ha mostrado también que la nicotina tiene un efecto inhibitorio sobre la proliferación y producción de matriz extracelular de fibroblastos gingivales humanos *in vitro* (23). Es interesante que el tratamiento con nicotina parece regular positivamente la expresión de receptores nicotínicos (28). La nicotina misma es una sustancia segura que no parece tener ningún efecto secundario a largo plazo (48-49). Las enfermedades relacionadas con el humo en pulmones, corazón y arterias no están causadas por la nicotina, sino por los miles de otros productos químicos presentes en el humo inhalado. El problema principal es que la nicotina cruza la barrera hematoencefálica, induciendo adicción. Los efectos dañinos del tabaquismo son obvios. Aunque la nicotina no es responsable de los efectos tóxicos del tabaquismo, siguen estando asociados.

Los agonistas nicotínicos pueden regular negativamente la activación de linfocitos T, es más, se ha mostrado que la nicotina afecta a la expresión de linfocitos T de las moléculas coestimuladoras CD28 y CTLA4 (29).

La ruta coestimuladora B7/CD28/CTLA4 desempeña un papel regulador clave en la activación y homeostasis de linfocitos T (30, 31). Están implicadas dos rutas de señalización. Una señal positiva implica la el acoplamiento de moléculas B7 (CD80 /CD86) con receptores CD28 de linfocitos T, lo que da como resultado la potenciación de las respuestas de linfocitos T (proliferación, activación, expresión de citocinas y supervivencia) (32). Una señal negativa implica interacciones de B7 con CTLA4 en linfocitos T activados, conduciendo a una modulación negativa de las respuestas de linfocitos T (33,34). El equilibrio entre señales derivadas de CD28 y CTLA4 puede alterar el resultado de la activación de linfocitos T.

En NH, se ha reseñado anteriormente una regulación positiva de la expresión de moléculas B7 en MA de pacientes con NH activa (35) y en NH de mudo (36). Se ha mostrado también que el bloqueo de la ruta coestimuladora B7-CD28 en ratones inhibía la inflamación pulmonar (36). Estos resultados demostraban también que la expresión de moléculas B7 en MA es menor en fumadores que en no fumadores y que la infección por virus de la gripe *in vitro* es capaz de regular positivamente la expresión de B7 en MA humanos normales, pero no en MA de fumadores; se desconoce si esto es debido a la nicotina o a otras sustancias presentes en el humo del tabaco (35). Se ha reseñado también una regulación positiva de moléculas B7 en asma (37, 38) y sarcoidosis (39).

La epibatidina es el agonista nicotínico más potente conocido hasta ahora (40). Tiene propiedades antiinflamatorias y analgésicas. De hecho, su potencial analgésico es 200 veces mayor que el de la morfina (40). Esta molécula es conocida también por inhibir la proliferación de linfocitos *in vitro* (41). La unión de epibatidina al receptor es no específica (42). Desgraciadamente, la epibatidina tiene efectos secundarios tóxicos importantes mayoritariamente sobre los sistemas cardiovascular y nervioso central, haciéndola inapropiada para uso como fármaco antiinflamatorio para tratar enfermedades pulmonares (40).

El dimetilfenilpiperazinio (DMPP) es un agonista nicotínico sintético que es no específico (13). Su potencia por el receptor es aproximadamente la misma que la de la nicotina, dependiendo de la clase de células implicadas en la estimulación (43). Su ventaja frente a la nicotina y otros agonistas nicotínicos es que su configuración química evita que cruce la barrera hematoencefálica, no causando por tanto adicción ni otros efectos nerviosos centrales (13). Las propiedades antiinflamatorias del DMPP no están bien descritas. Sin embargo, se ha mostrado que un tratamiento crónico *in vivo* podría reducir el número de leucocitos, reducir la producción de citocinas por esplenocitos y reducir la actividad de los linfocitos citolíticos naturales (44). Se ha ensayado también el efecto del DMPP sobre células del músculo liso de las vías respiratorias. El DMPP tiene un efecto contractivo corto inicial que es seguido por un efecto relajante cuando las células están en contacto con el agonista durante un periodo más largo de tiempo (45). Este efecto broncodilatador por sí mismo puede no hacer al DMPP necesariamente el tratamiento más útil del asma, puesto que están disponibles actualmente en el mercado otros broncodilatadores potentes (agonistas de B2). Sin embargo, las propiedades de este agonista de receptor nicotínico son importantes, puesto que este fármaco podría administrarse con seguridad a asmáticos y pacientes de EPOC por sus propiedades antiinflamatorias. Además, no hay pruebas evidentes de que el DMPP tenga ningún efecto tóxico sobre órganos importantes tales como corazón, cerebro, hígado o pulmones.

Los corticosteroides son potentes fármacos antiinflamatorios. Su uso sistémico causa efectos secundarios importantes que impiden sus usos a largo plazo cuando sean posibles. Los esteroides inhalados y mal absorbidos son útiles para tratar la inflamación de las vías respiratorias. Una dosis baja de estos fármacos tiene pocos o ningún efecto secundario. Sin embargo, dosis mayores aumentan los riesgos de candidosis oral, parálisis de las cuerdas vocales, cataratas y osteoporosis. Los esteroides inhalados no tienen efectos sobre el intersticio pulmonar y no tienen propiedades antifibróticas (57).

Fármacos más recientes, tales como antileucotrienos, son útiles en algunos asmáticos (58) pero no tienen efectos en EPOC ni otras enfermedades pulmonares. Estos fármacos tienen propiedades antiinflamatorias limitadas a los componentes de inflamación causados por leucotrienos (59). El tratamiento de enfermedad pulmonar intersticial tal como FPI, sarcoidosis, NH y BONO descansa básicamente en el uso de corticosteroides sistémicos. Este tratamiento es eficaz para controlar parte de la inflamación, pero desgraciadamente induce efectos secundarios graves y no revierte los cambios fibróticos subyacentes. Los agentes inmunosupresores tales como ciclofosfamida y azatioprina se han probado a veces en FPI grave, pero sus valores terapéuticos no están confirmados y como máximo son muy limitados (60). En esencia, la fibrosis pulmonar es habitualmente progresiva e intratable, muriendo la mayoría de pacientes de FPI por esta afección (61).

A pesar de los avances en el tratamiento de dolencias inflamatorias, incluyendo enfermedades inflamatorias pulmonares, el tratamiento usando fármacos o agentes disponibles da frecuentemente como resultado efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, la inflamación de EPOC es aparentemente resistente a corticosteroides, y por consiguiente se ha reconocido la necesidad de desarrollo de nuevos fármacos antiinflamatorios para tratar esta afección (46).

De forma similar, aunque los corticosteroides y otras medicaciones inmunosupresoras se han empleado rutinariamente para tratar fibrosis pulmonar, han demostrado una eficacia solo marginal (47).

Existe por tanto la necesidad de métodos nuevos y fiables de tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedades inflamatorias pulmonares, de manera que se alivien sus síntomas sin causar efectos secundarios.

Sumario de la invención

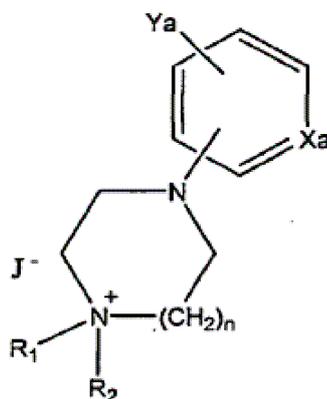
De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Específicamente, se describen compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias pulmonares mediante el uso o la administración de un agente que se une a o modula la función de receptor nicotínico, tal como agonistas de receptor nicotínico o análogos o derivados de los mismos.

Más precisamente, la presente invención se refiere a:

- un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;
- una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10;
- un uso de un compuesto en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias pulmonares seleccionadas del grupo consistente en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar intersticial (FPI), sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad (NH), NH crónica y bronquiolitis obliterante con neumonitis organizada (BONO) según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 20;
- un uso de un compuesto en la preparación de un medicamento para inducir la relajación y broncodilatación del músculo liso de las vías respiratorias según la reivindicación 21, o para inducir una respuesta agonista en un receptor nicotínico de célula pulmonar según la reivindicación 22;
- un compuesto para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias pulmonares seleccionadas del grupo consistente en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar intersticial (FPI), sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad (NH), NH crónica y bronquiolitis obliterante con neumonitis organizada (BONO) según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 32;
- un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso en la inducción de la relajación y broncodilatación del músculo liso de las vías respiratorias;
- un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso en la inducción de una respuesta agonista en un receptor nicotínico de célula pulmonar.

En un aspecto, se proporcionan por lo tanto compuestos que modulan la función de receptores nicotínicos para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias pulmonares.

En un aspecto adicional, se proporcionan también compuestos de fórmula:



en la que R₁ y R₂ son independientemente alquilo inferior de 1 a 10 átomos de carbono,

Xa es CH o N,

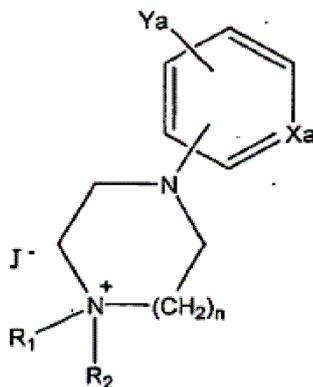
5 Ya es uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógeno, amidino, amido, azido, ciano, guanido, hidroxilo, nitroso, urea, sulfato, sulfito, sulfonato, sulfonamida, fosfato, fosfonato, acilo, aciloxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alcanol de 1 a 6 átomos de carbono, aralquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono y heterociclo de 3 a 10 miembros;

n es 2,

10 J es un contraión.

En un aspecto adicional más, se proporciona una composición farmacéutica para tratar enfermedades inflamatorias pulmonares que comprende un agonista de receptor nicotínico como se reivindica y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En un aspecto adicional, se proporciona para uso en la inducción de relajación del músculo liso de las vías respiratorias una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula:



en la que R₁, R₂, Xa, Ya y J son como se describen en la presente memoria, para uso en la inducción de una respuesta agonista en un receptor nicotínico de célula pulmonar.

20 En otro aspecto, se proporciona por la presente invención, para uso en la inducción de una respuesta agonista en un receptor nicotínico de célula pulmonar, una cantidad eficaz de un agonista de receptor nicotínico como se reivindica.

Breve descripción de los dibujos

La invención se ilustra, pero sin limitación, por los dibujos adjuntos, en que:

la Fig. 28 ilustra el efecto de DMPP, ASM-002, ASM-003, ASM-004 y ASM-005 sobre la liberación de TNF;

25 la Fig. 29 ilustra el efecto de DMPP, ASM-002, ASM-003, ASM-004 y ASM-005 sobre la sensibilidad del músculo liso de las vías respiratorias traqueales de ratón;

la Fig. 30 ilustra el efecto de ASM-002 sobre la inflamación pulmonar;

la Fig. 31 ilustra los efectos de ASM-002 sobre la resistencia pulmonar en un modelo de asma en ratón;

la Fig. 32 ilustra los efectos comparativos de ASM-002 y prednisona sobre la inflamación pulmonar;

la Fig. 33 ilustra los efectos de ASM-002 en un modelo de hipersensibilidad pulmonar en perro;

la Fig. 34 ilustra las propiedades relajantes de músculo de ASM-002 sobre tráqueas de ratón;

5 la Fig. 35 ilustra las propiedades relajantes de músculo de ASM-002 sobre anillos bronquiales de perro;

la Fig. 36 ilustra las propiedades relajantes de músculo de ASM-002 sobre anillos bronquiales humanos;

la Fig. 37 ilustra los efectos inhibidores de ASM-002 sobre la liberación de mediadores inflamatorios potentes por células de sangre humana aisladas de pacientes asmáticos;

10 la Fig. 38 ilustra los efectos comparativos de ASM-002 con DMPP y dexametasona sobre la producción de TNF por monocitos sanguíneos estimulados con LPS;

la Fig. 39 ilustra la inhibición de la producción de LTC₄ por ASM-002.

Descripción de realizaciones preferidas

15 Resultarán más evidentes otros objetos, ventajas y rasgos de la presente invención tras la lectura de la siguiente descripción no restrictiva de las realizaciones preferidas de la misma, dada a modo de ejemplo, solo con referencia a los dibujos adjuntos.

20 La idea de usar nicotina u otros agonistas de receptor nicotínico o análogos o derivados de los mismos para tratar enfermedad inflamatoria pulmonar es novedosa. A pesar de las impresionantes propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras de la nicotina y otros agonistas de receptor nicotínico o análogos o derivados, su utilidad en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras inflamatorias pulmonares no se ha dado a conocer anteriormente. Los inconvenientes asociados al tabaco son las razones principales para la falta de interés previo en los agonistas nicotínicos o análogos o derivados de los mismos en el tratamiento de enfermedades pulmonares.

25 La presente invención propone por tanto el uso de agonistas de receptor nicotínico tales como análogos de DMPP, así como derivados del mismo, para tratar enfermedades inflamatorias pulmonares tales como asma, EPOC, fibrosis pulmonar intersticial (FPI), sarcoidosis, NH y bronquiolitis obliterante con neumonitis organizada (BONO). El fármaco podría administrarse por vía oral o, dependiendo de las enfermedades o afecciones específicas, mediante suministro orientado directamente al pulmón mediante aerosolización con vehículos diferentes y preferidos para minimizar los efectos sistémicos.

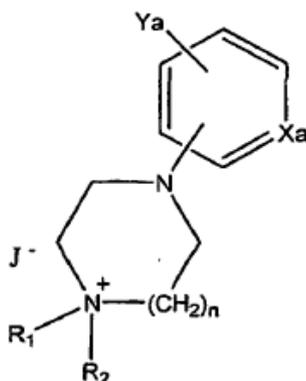
30 Las propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y/o broncodilatadoras, así como los efectos secundarios mínimos de los agonistas de receptor nicotínico y análogos y derivados de los mismos, hacen a estos fármacos idealmente adecuados para uso médico en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades pulmonares que se caracterizan por inflamación bronquial o intersticial. Estas enfermedades incluyen enfermedades tales como asma, EPOC, FPI, sarcoidosis, NH y BONO.

35 De acuerdo con una realización, la invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto que modula la función de receptores nicotínicos para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias pulmonares, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto que modula la función de receptores nicotínicos.

En una realización, el compuesto para uso en el método de la invención es un agonista de receptor nicotínico como se reivindica.

En otra realización, los compuestos para uso en el método de la invención son:

40 i) un compuesto que tiene la fórmula:



en la que R_1 y R_2 son independientemente alquilo inferior de 1 a 10 átomos de carbono,

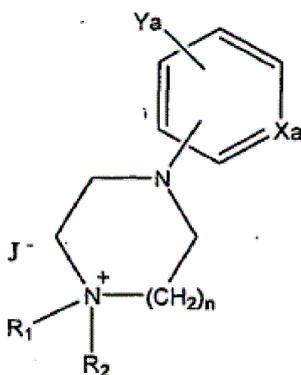
X_a es CH o N,

- 5 Y_a es uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógeno, amino, amidino, amido, azido, ciano, guanido, hidroxilo, nitro, nitroso, urea, sulfato, sulfito, sulfonato, sulfonamida, fosfato, fosfonato, acilo, aciloxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alcohol de 1 a 6 átomos de carbono, aralquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono y heterociclo de 3 a 10 miembros;

n es 2,

- 10 J es un contraión.

En una realización adicional, el compuesto útil en el método de la invención tiene la fórmula:



en la que R_1 y R_2 son independientemente alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,

X_a es CH o N,

- 15 Y_a es uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógeno, amino, amidino, amido, azido, ciano, guanido, hidroxilo, nitro, nitroso, urea, sulfato, sulfito, sulfonato, sulfonamida, fosfato, fosfonato, acilo, aciloxilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 10 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 10 átomos de carbono, alcohol de 1 a 10 átomos de carbono, aralquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono y heterociclo de 3 a 10 miembros;

- 20 n es 2,

J es un contraión.

En una realización adicional más, R_1 y R_2 son independientemente alquilo inferior de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

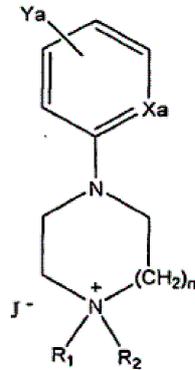
X_a es CH;

- 25 Y_a es uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógeno, amino, amido, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono y alcohol de 1 a 6 átomos de carbono;

n es 2;

J es un halógeno.

En otra realización, los compuestos para uso en el método de la invención tienen la fórmula:



en la que R_1 y R_2 son independientemente alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

5 Xa es CH;

Ya es uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógeno, amino, amido, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcohol inferior de 1 a 6 átomos de carbono;

n es 2;

J es un halógeno.

10 En una realización adicional, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;

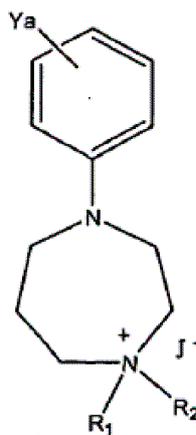
Xa es CH;

Ya es hidrógeno;

n es 2;

J es un halógeno.

15 En una realización adicional, el compuesto tiene la fórmula:

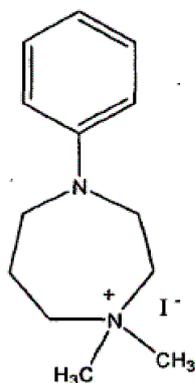


en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;

Ya es hidrógeno;

J es un halógeno.

20 En una realización adicional, el compuesto para uso en el método de la invención tiene la fórmula:



ASM-002

5 En una realización, la enfermedad inflamatoria pulmonar se selecciona del grupo consistente en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar intersticial (FPI), sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad (NH), NH crónica y bronquiolitis obliterante con neumonitis organizada (BONO).

En una realización, la enfermedad inflamatoria pulmonar se selecciona del grupo consistente en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar intersticial (FPI), sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad (NH) y NH crónica.

En realizaciones adicionales, la enfermedad inflamatoria pulmonar es:

10 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC);
sarcoidosis;
neumonitis por hipersensibilidad (HP).

En una realización adicional, la enfermedad inflamatoria pulmonar es asma.

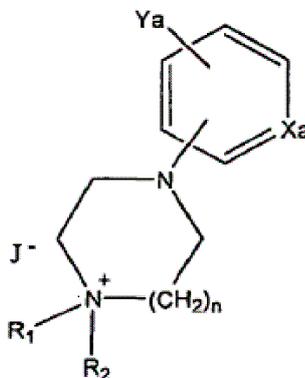
15 En una realización de la invención, el compuesto para uso en el método de la invención se administra por vía oral, parenteral, tópica o por inhalación.

Como alternativa, el compuesto se administra por vía oral, tópica o por inhalación.

En una realización de la invención, el compuesto para uso en el método de la invención se administra por vía oral.

En una realización, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades inflamatorias pulmonares.

20 En una realización, se proporcionan compuestos novedosos que tienen la fórmula:



en la que R₁ y R₂ son independientemente alquilo inferior de 1 a 10 átomos de carbono,

Xa es CH o N,

25 Ya es uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógeno, amino, amidino, amido, azido, ciano, guanido, hidroxilo, nitro, nitroso, urea, sulfato, sulfito, sulfonato, sulfonamida, fosfato, fosfonato, acilo, aciloxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6

átomos de carbono, alcohol de 1 a 6 átomos de carbono, aralkilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono y heterociclo de 3 a 10 miembros;

n es 2,

J es un contraión.

- 5 En una realización adicional, R_1 y R_2 son independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

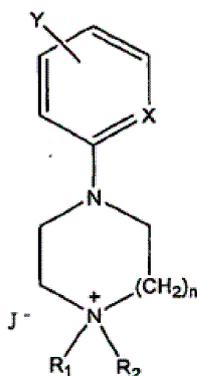
Xa es CH;

Ya es uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógeno, amino, amido, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono y alcohol de 1 a 6 átomos de carbono;

- 10 n es 2;

J es un halógeno.

En una realización, el compuesto tiene la fórmula:



en la que R_1 y R_2 son independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

- 15 X es CH;

Y es uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógeno, amino, amido, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcohol de 1 a 6 átomos de carbono;

n es 2;

J es un halógeno.

- 20 En una realización adicional, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;

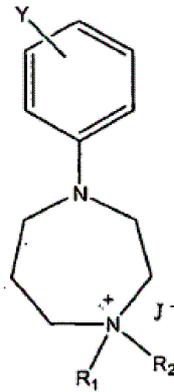
X es CH;

Y es hidrógeno;

n es 2;

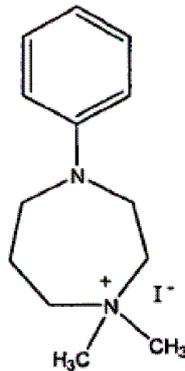
J es un halógeno.

- 25 En una realización alternativa, el compuesto tiene la fórmula:



en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;
 Y es hidrógeno;
 J es un halógeno.

- 5 En una realización adicional más, el compuesto tiene la fórmula:

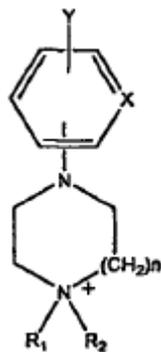


ASM-002

Los primeros agonistas de receptor nicotínico incluyen dimetilfenilpiperazinio (DMMP) y análogos del mismo.

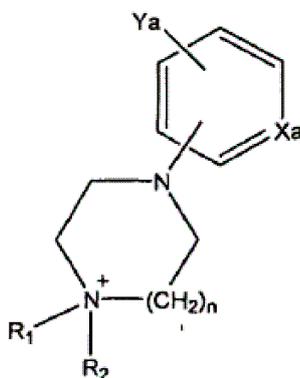
- 10 Como alternativa, los agonistas de receptor nicotínico que pueden usarse para los tratamientos y usos según la invención incluyen los siguientes agonistas de receptor nicotínico y análogos de los mismos:

Análogos de DMPP del mismo



Compuesto	R ₁	R ₂	X	Y	N
	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH	-	2
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH	-	2
	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH	-	2
	CH ₃	CH ₃	CH		2

Son de particular interés para el tratamiento de enfermedades inflamatorias pulmonares los siguientes análogos de DMPP y que tienen la fórmula:



5

en la que R₁ es metilo o etilo, R₂ es metilo, etilo o propilo, X es CH, Y es hidrógeno y n es 2.

El término "alquilo inferior" representa un resto hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, que puede tener una o más insaturaciones en la cadena y está opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-pentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo, alilo, vinilo, acetilenilo, etilenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo, hexadienilo, hexatrienilo, heptenilo, heptadienilo, heptatrienilo, octenilo, octadienilo, octatrienilo, octatetraenilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y ciclohexilo. El término "alquilo inferior" se pretende que incluya también alquilos en que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno, concretamente un haluro de alquilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, diclorometilo, clorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, fluoroetilo, tricloroetilo, dicloroetilo, cloroetilo, clorofluorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluoroetilo.

El término "alcoxilo inferior" representa un alquilo que está unido covalentemente al átomo adyacente a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, *sec*-butoxilo, *terc*-butoxilo, pentiloxilo, isopentiloxilo, neopentiloxilo, *terc*-pentiloxilo, hexiloxilo, isohexiloxilo y neohexiloxilo.

El término "alquiltio inferior" representa un alquilo que está unido covalentemente al átomo adyacente a través de un átomo de azufre. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, *sec*-butiltio y *terc*-butiltio.

El término "alquilamino inferior" representa un alquilo que está unido covalentemente al átomo adyacente a través de un átomo de nitrógeno y puede ser monoalquilamino o dialquilamino, en los que los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, metiletilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, *sec*-butilamino, *terc*-butilamino, pentilamino, isopentilamino, neopentilamino, *terc*-pentilamino, hexilamino, isohexilarnino y neohexilamino,

El término "alcohol inferior" representa un resto "alquilo" para el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un grupo hidroxilo. El término alcohol pretende incluir también alcohol en que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, propilenglicol, ciclopropanol o trifluoroetanol o fluorometanol.

El término "aralquilo" representa un grupo arilo ligado al átomo adyacente por un alquilo C₁₋₆. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, bencilo, benzhidrilo, tritilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 4-fenilbutilo y naftilmetilo.

- 5 El término “arilo” representa un resto carbocíclico que contiene al menos un anillo de tipo bencenoide (concretamente, puede ser monocíclico o policíclico) que tiene de 6 a 10 átomos de carbono y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Como alternativa el anillo puede contener 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fenilo, toliilo, dimetilfenilo, aminofenilo, anilino, naftilo, antrilo, fenantrilo o bifenilo.
- 10 El término “acilo” se define como un radical derivado de un ácido carboxílico, obtenido por el reemplazo del grupo -OH. Como el ácido con el que está relacionado, el radical acilo puede ser de cadena lineal, cadena ramificada o cíclica alifática o aromática. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, caproilo, isocaproilo, acrililo, propioloilo, metacrililo, crotonoilo, isocrotonoilo, benzoilo, naftoilo, toluoilo, cinamoilo, furoilo, gliceroilo o saliciloilo.
- 15 El término “aciloxilo” representa un acilo que está unido covalentemente con el átomo adyacente a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación formiloxilo, acetiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, isobutiriloxilo, valeriloxilo, isovaleriloxilo, pivaloiloxilo, caproiloxilo, isocaproiloxilo, acriloiloxilo, propioloiloxilo, metacriloiloxilo, crotonoiloxilo, isocrotonoiloxilo, benzoiloxilo, naftoiloxilo, toluoiloxilo, hidroatropoiloxilo, atropoiloxilo, cinamoiloxilo, furoiloxilo, gliceroiloxilo, tropoiloxilo, benciloiloxilo, saliciloiloxilo, anisoiloxilo, vainilloiloxilo, veratroiloxilo, piperoniloiloxilo, protocatecoliloxilo y galoiloxilo, dando preferencia a formiloxilo, acetiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, isobutiriloxilo, valeriloxilo, isovaleriloxilo, pivaloiloxilo, benzoiloxilo y naftoiloxilo.
- 20 El término “átomo de halógeno” es específicamente un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo.
- El término “contraión” pretende incluir el ión que acompaña a una especie iónica para mantener la neutralidad eléctrica. Los ejemplos de contraión como se usan en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato y sulfonato.
- 25 El término “independientemente” significa que un sustituyente puede ser igual o tener una definición diferente para cada vez.
- 30 El término “heterociclo” representa un resto cíclico saturado, insaturado o aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido en el que dicho resto cíclico está interrumpido por al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno (O) azufre (S) o nitrógeno (N). Como alternativa, los heterociclos pueden ser anillos de 3 a 6 miembros o anillos de 5 a 6 miembros. Los heterociclos pueden ser anillos monocíclicos o policíclicos. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, aziridinilo, azetilo, azetidino, diazepinilo, ditiadiazinilo, dioxazepinilo, dioxolanilo, ditiazolilo, furanilo, isooxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, morfolinilo, morfolino, oxetano, oxadiazolilo, oxiranilo, oxazinilo, oxazolilo, piperazinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperidilo, piperidino, piridilo, piranilo, pirazolilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tiatriazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazinilo, tiadiazinilo, triazinilo, tiazinilo y tiopiranilo, furoisoxazolilo, imidazotiazolilo, tienoisotiazolilo, tienotiazolilo, imidazopirazolilo, ciclopentapirazolilo, pirrolopirrolilo, tienotienilo, tiadiazolopirimidinilo, tiazolotiazinilo, tiazolopirimidinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, oxazolopiridilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, imidazopirazinilo, purinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzoxatiolilo, benzodioxolilo, benzoditolilo, indolizínilo, indolínilo, isoindolínilo, furopirimidinilo, furopiridilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, tienopirimidinilo, tienopiridilo, benzotienilo, ciclopentaoxazinilo, ciclopentafuranilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzopiranilo, piridopiridazinilo y piridopirimidinilo.
- 35 Con los fines de la presente solicitud, el término “animal” se pretende que signifique seres humanos, primates, animales domésticos (tales como caballos, vacas, cerdos, cabras, ovejas, gatos, perros, conejillos de Indias, ratones, etc.) y otros mamíferos. Generalmente, este término se usa para indicar criaturas vivas que tienen sistemas vasculares altamente desarrollados.
- 40 Con los fines de la presente invención, los agonistas o agentes o ligandos son moléculas o compuestos que se unen a y modulan la función del receptor nicotínico. Los agentes preferidos son específicos de receptor y no cruzan la barrera hematoencefálica, tales como DMPP. Pueden encontrarse agentes útiles en numerosas clases químicas, aunque son típicamente compuestos orgánicos y preferiblemente compuestos orgánicos pequeños. Los compuestos orgánicos pequeños tienen un peso molecular de más de 150 pero menos de aproximadamente 4.500, preferiblemente de menos de aproximadamente 1500, más preferiblemente de menos de aproximadamente 500. Las clases ejemplares incluyen péptidos, sacáridos, esteroides, heterociclos, policiclos, compuestos aromáticos sustituidos y similares.
- 45 Los agonistas nicotínicos no reemplazarían necesariamente a todos los fármacos que se usan actualmente para tratar específicamente enfermedades inflamatorias pulmonares y la obstrucción del flujo de aire que está asociada a menudo a estas enfermedades. Los broncodilatadores siguen siendo útiles para la liberación inmediata de broncoespasmos. Sin embargo, los broncodilatadores no tienen efecto sobre la causa subyacente de la inflamación.
- 50 Los agonistas nicotínicos pueden ser útiles como fármaco que evita o reemplaza un esteroide. Al orientar su suministro a lo fagocitos pulmonares, estos fármacos podrían ser de ayuda en el control tanto de la inflamación de las vías respiratorias como intersticial. Una ventaja importante de los agonistas nicotínicos frente a los

corticosteroides, además de esperarse que tenga menos efectos secundarios, es el hecho de que estos agonistas pueden tener un efecto directo sobre los fibroblastos y podrían por lo tanto prevenir o revertir la fibrosis en las vías respiratorias y en los pulmones, algo que los corticosteroides no pueden hacer. La fibrosis intersticial es distintiva de FPI, una secuela importante de HP y sarcoidosis, y la fibrosis de las vías respiratorias es un hallazgo predominante en asma crónica (57).

Se están estudiando activamente otras sustancias como nuevos tratamientos potenciales para enfermedades inflamatorias pulmonares. Muchas citocinas son dianas específicas (por ejemplo IL-5, IL-13, IL-16 y similares) (62). Se cree que, debido a la complejidad de las rutas implicadas en la inflamación, es improbable que una citocina cualquiera específica u otro mediador inflamatorio tenga un impacto significativo sobre el tratamiento de estas enfermedades pulmonares. Los agonistas de receptor nicotínico, así como análogos y derivados de los mismos, al contrario que los corticosteroides, tienen la ventaja de orientarse a un amplio espectro de respuestas inflamatorias. Ahí radica su potencial en el tratamiento de enfermedades inflamatorias pulmonares.

Los agentes seleccionados pueden modificarse para potenciar la eficacia, estabilidad, compatibilidad farmacéutica y similares. La identificación estructural de un agente puede usarse para identificar, generar o cribar agentes adicionales. Por ejemplo, cuando se identifican agentes peptídicos, pueden modificarse de una variedad de modos como se describe anteriormente, por ejemplo para potenciar su estabilidad proteolítica. Otros métodos de estabilización pueden incluir encapsulación, por ejemplo en liposomas, etc. Los agentes de unión objeto se preparan de cualquier modo conveniente conocido por los especialistas en la técnica.

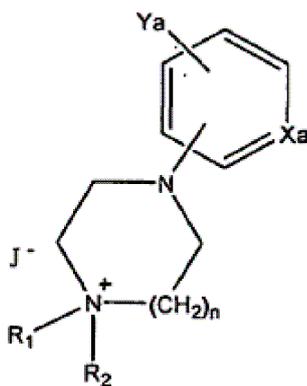
Para usos terapéuticos, los agentes que afectan a la función del receptor nicotínico pueden administrarse mediante cualquier medio conveniente. Los productos orgánicos pequeños se administran preferiblemente por vía oral; otras composiciones y agentes se administran preferiblemente por vía parenteral, convenientemente en un portador farmacéutica o fisiológicamente aceptable, por ejemplo, disolución salina tamponada con fosfato o similares. Típicamente, las composiciones se añaden a un fluido fisiológico retenido tal como sangre o líquido sinovial.

De acuerdo con la invención, se proporciona otra realización que es una composición farmacéutica para tratar enfermedades inflamatorias pulmonares que comprende un agonista de receptor nicotínico y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El portador o portadores o excipiente o excipientes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no ser nocivos para el receptor de la misma.

En una realización alternativa, se proporciona una composición farmacéutica para tratar enfermedades inflamatorias pulmonares que comprende

i) un compuesto de fórmula:



en la que R_1 y R_2 son independientemente alquilo inferior de a 1 a 10 átomos de carbono,

X_a es CH o N,

Y_a es uno o más sustituyentes opcionales seleccionados de halógeno, amino, amidino, amido, azido, ciano, guanido, hidroxilo, nitro, nitroso, urea, sulfato, sulfito, sulfonato, sulfonamida, fosfato, fosfonato, acilo, aciloxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alcanol de 1 a 6 átomos de carbono, aralquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono y heterociclo de 3 a 10 miembros;

n es 2,

J es un contraión.

En una realización, la composición farmacéutica como se define en la presente memoria puede comprender adicionalmente uno o más agentes terapéuticos seleccionados de un agente broncodilatador, un agente antiinflamatorio, un antagonista de receptor de leucotrieno o un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como PDE IV.

En una realización adicional, el agente broncodilatador es un agonista β_2 o anticolinérgico.

- 5 En una realización adicional, el agente antiinflamatorio es un corticosteroide.

En una realización adicional, el inhibidor de PDE es PDE IV.

En otra realización, la presente invención proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto útil en el método de la presente invención, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno o más agentes terapéuticos.

- 10 Resultará evidente para un especialista en la técnica que, si se requiere o desea un agente terapéutico adicional, se ajustarán fácilmente las relaciones. Se entenderá que el alcance de las combinaciones descritas en la presente memoria no está limitado a los agentes terapéuticos enumerados en la presente memoria, sino que incluye en principio cualquier agente terapéutico útil para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias pulmonares.

- 15 Para agentes peptídicos, la concentración estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 50 a 500 $\mu\text{g/ml}$. Como alternativa, puede administrarse en un intervalo aceptable de aproximadamente 1 mg a 10 g o más por kg (basado en el peso corporal) en la dosis administrada. Pueden incluirse otros aditivos, tales como estabilizantes, bactericidas, etc. Estos aditivos estarán presentes en cantidades convencionales.

- 20 Se apreciará que la cantidad de compuesto de la invención requerida para uso en el tratamiento variará no solo con el compuesto particular seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección para la que se requiere el tratamiento y la edad y condición del paciente y estará en última instancia a criterio del médico o veterinario a cargo. Generalmente, la cantidad administrada se determinará empíricamente, típicamente dentro del intervalo de aproximadamente 10 μg a 1000 mg/kg del receptor o de 10 μg a 100 mg/kg o de 10 μg a 1 mg/kg, por ejemplo.

- 25 La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o como dosis dividida, administrada a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más dosis al día.

Aunque es posible que, para uso en terapia, pueda administrarse un compuesto o combinación de la invención como producto químico bruto, es preferible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica.

- 30 Como ejemplos, muchos de dichos productos terapéuticos son susceptibles de inyección directa o infusión, administración tópica, intratecal/nasal, por ejemplo por aerosol, intraocular o en/sobre implantes (tales como colágeno, bombas osmóticas, injertos que comprenden células apropiadamente transformadas, etc.) con péptidos terapéuticos.

- 35 Las composiciones farmacéuticas incluyen también aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para administración por inhalación. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente, cuando sea apropiado, en unidades de dosificación discretas y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y entonces, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

- 40 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden presentarse convenientemente como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como disolución, suspensión o emulsión. El ingrediente activo puede presentarse también como bolo, electuario o pasta. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes o agentes humectantes. Los comprimidos pueden recubrirse según métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden presentarse como producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) o conservantes.

- 50 Los compuestos y combinaciones según la invención pueden formularse también para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo inyección en embolada o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringuillas prellenadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como
55 agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma

de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante liofilización desde disolución, para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril exenta de pirógenos, antes del uso.

5 Las composiciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas masticables que comprenden ingrediente activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

10 Para administración por inhalación, los compuestos y combinaciones según la invención se suministran convenientemente con un insuflador, nebulizador o envase a presión u otro medio conveniente de suministro de un pulverizador de aerosol. Los envases a presión pueden comprender un propelente adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida.

15 Como alternativa, para administración por inhalación, los compuestos y combinaciones según la invención pueden tomar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos o, por ejemplo, envases de gelatina o blíster desde los que puede administrarse el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

20 Se usaron dos modelos animales para estudiar los efectos de los antagonistas nicotínicos en enfermedades inflamatorias pulmonares: un modelo de NH y un modelo de asma. Con ambos de estos modelos, se estudiaron los efectos de los agonistas de receptor nicotínico (tanto selectivos como no selectivos) sobre la fisiología pulmonar y la inflamación. Se efectuaron estudios *in vitro* usando células inflamatorias aisladas de estudios animales o de pacientes, así como estirpes celulares comercialmente disponibles, en un intento de comprender los mecanismos mediante los cuales los agonistas nicotínicos regulan negativamente la inflamación.

25 Inicialmente, se realizaron experimentos con agonistas no específicos, concretamente agonistas que se unen a todas las subunidades de receptor nicotínico (nicotina, dimetilfenilpiperazinio (DMPP) y epibatidina) (13, 42). Se ensayó también un agonista específico de la subunidad $\beta 4$, citisina (42), para comprobar si una estimulación específica podía tener también efectos antiinflamatorios.

Ejemplo X

Efectos de análogos de DMPP

30 Basándose en los resultados de DMPP, se desarrollaron cuatro (4) nuevos análogos de DMPP y se ensayaron sus efectos antiinflamatorios, propiedades de hipersensibilidad mejorada y efectos relajantes de músculo liso. De forma similar a DMPP, ASM-002, ASM-003, ASM-004 y ASM-005 son agonistas sintéticos de receptores nicotínicos de acetilcolina. Son altamente hidrófilos debido a su estructura de sal cuaternaria, y por lo tanto no es probable que crucen fácilmente la barrera hematoencefálica. Por consiguiente, es menos probable que induzcan adicción.

Ejemplo XI

Efectos antiinflamatorios

Efecto de análogos de DMPP sobre la liberación de factor de necrosis tumoral (TNF)

40 Se aislaron monocitos humanos de la sangre de pacientes asmáticos mediante gradiente de densidad de Ficoll-paque, se dejaron adherir a placas de cultivo de tejido y se estimularon con LPS (100 ng/ml) durante 18 horas a 37 °C con o sin concentraciones crecientes de nicotina. Se midió la liberación de TNF, un potente mediador proinflamatorio, en el sobrenadante de cultivo celular mediante el método ELISA. Los resultados se expresan como liberación porcentual de células no tratadas estimuladas con LPS (Fig. 28). Excepto para ASM-005, todos los análogos ensayados tenían efecto inhibitor sobre la liberación de TNF (n= 8 a 10; p de 0,01 a 0,007).

Ejemplo XII

Efecto de análogos de DMPP sobre la producción del leucotrieno C4 (LTC4).

Se aislaron eosinófilos sanguíneos, las células inflamatorias más aumentadas en asma, mediante selección negativa usando anticuerpo monoclonal anti-CD16 conjugado con perlas y clasificación celular activada magnéticamente. Se preincubaron las células durante 18 horas con diversos análogos de DMPP y se estimularon entonces con factor activador de plaquetas (PAF) 1 μ M, produciendo LTC4, que se midió por inmunoensayo enzimático.

50 Los resultados indican que 3 de los 4 análogos ensayados son capaces de regular negativamente la liberación de LTC4 (Tabla 1).

Tabla 1. Efectos de DMPP y análogos sobre la liberación de LTC4

	LCT4 pg/ml
-	1725,80
DMPP	545,00
ASM002	246,40
ASM003	613,90
ASM004	601,60

Ejemplo XIII**Efectos relajantes del músculo liso****Efecto de análogos de DMPP sobre la sensibilidad del músculo liso de las vías respiratorias traqueales de ratón.**

- 5 Para demostrar los efectos relajantes de los análogos de DMPP sobre las células del músculo liso de las vías respiratorias, se efectuaron estudios isométricos en tráqueas de ratón aisladas. Se montaron isométricamente anillos traqueales para forzar transductores en baños de órganos que contienen disolución de bicarbonato de Krebs a 37 °C y se burbujearon con 95 % de O₂- 5 % de CO₂, se precontrañeron con una concentración submáxima de metacolina (10⁻⁵) y se añadieron dosis acumulativas de análogos a los baños. Se registran los cambios de tensión. Los resultados se expresan como porcentaje de la contracción máxima (Fig. 29). De forma similar al DMPP, sus análogos inducían una relajación dependiente de la dosis de los músculos lisos traqueales precontrañidos con metacolina.

Globalmente, estos resultados indicaban que ASM-002, ASM-003, ASM-004 y ASM-005, los nuevos análogos sintetizados, presentaban efectos antiinflamatorios y relajantes del músculo liso similares a DMPP.

Ejemplo XIV**Modelo en ratón****Efectos de ASM-002 sobre la inflamación pulmonar**

- 20 Se expusieron ratones sensibilizados con ovoalbúmina (n= 8) al alérgeno y se trataron simultáneamente por vía intranasal con concentraciones crecientes de ASM-002 (0,5 a 4 mg/kg/d) durante 3 días. Se usó el número de células recuperadas por lavado broncoalveolar como medida de la inflamación pulmonar.

Como se muestra en la Fig. 30, el ASM-002 inhibe significativamente de manera dependiente de la dosis la inflamación pulmonar en los pulmones de ratones asmáticos (DE₅₀= 0,71 mg/kg, n= 8).

Ejemplo XV**Modelo en ratón****Efectos de ASM-002 sobre la resistencia pulmonar en un modelo de asma en ratón**

- 25 Se midió la respuesta pulmonar a un agente broncoconstrictor, metacolina, mediante un aparato Flexi-vent®. Se trataron animales sensibilizados con ovoalbúmina por vía intranasal con ASM-002 (4 mg/kg) durante 3 días y 10 minutos antes de la exposición a metacolina, y se compararon con animales sensibilizados con OVA no tratados. Se incluyó también un grupo de control negativo de animales no sensibilizados y un grupo de control positivo que recibió salbutamol (Ventolin) 10 minutos antes de la exposición a metacolina.

- 35 Los resultados muestran (Fig. 31) un aumento de la resistencia pulmonar, inducido por metacolina, en ratones sensibilizados con OVA en comparación con el grupo de control negativo. Se observa una reducción significativa (vuelta a los niveles del valor de referencia) de la resistencia pulmonar en ratones tratados con ASM-002 en comparación con ratones no tratados (n= 8, p< 0,02). Este efecto es similar al obtenido con salbutamol (Ventolin™), el broncodilatador más común usado actualmente para aliviar los síntomas de broncoconstricción (n= 4, p< 0,02).

Ejemplo XVI**Modelo de asma de perro**

En este modelo, se usaron 12 perros sensibilizados naturalmente ante el gusano nematodo *Ascaris suum* en un diseño de estudio cruzado. Se formaron aleatoriamente 4 grupos de 3 perros, se expusieron al alérgeno y se dejó

cada animal no tratado o recibió como alternativa ASM-002 (4mg/kg 2x día en la comida) o prednisona (1 mg/kg 1x día en la comida), el fármaco corticosteroide más comúnmente usado para tratar inflamación en asma.

Efectos comparativos de ASM-002 y prednisona™ sobre la inflamación pulmonar

Se evaluó la inflamación celular en los lavados broncoalveolares.

- 5 Como se muestra en la Fig. 32, el ASM-002 (8 mg/kg) inhibe significativamente la inflamación celular en los pulmones de perros asmáticos con una eficacia similar a Prednisone™, el fármaco antiinflamatorio más frecuentemente usado (n= 12, p< 0,05).

Ejemplo XVII

Efectos de ASM-002 en un modelo de hipersensibilidad pulmonar en perro

- 10 La hipersensibilidad se describe como la capacidad del pulmón de reaccionar (aumentar la resistencia pulmonar) ante estímulos externos no específicos como metacolina o alérgenos. Un perro sensibilizado con alérgeno hipersensible (asmático) reaccionará ante concentraciones menores de metacolina en comparación con un perro no alérgico. De forma similar, se muestra una mejora de la hipersensibilidad por un aumento de las concentraciones de metacolina necesarias para inducir el mismo nivel de resistencia pulmonar.
- 15 Se administraron concentraciones crecientes de metacolina con o sin tratamiento con ASM-002 o Prednisone™ y se registró la resistencia pulmonar.

Como se muestra en la Fig. 33, el ASM-002 reducía la resistencia pulmonar en 7 de los 12 perros hipersensibles. Ninguno de los 12 perros mostraba una hipersensibilidad mejorada con prednisona (p= 0,005).

Ejemplo XVIII

Propiedades relajantes musculares de ASM-002

- 20 Para demostrar adicionalmente los efectos relajantes de ASM-002 sobre las células del músculo liso de las vías respiratorias, se efectuaron estudios isométricos en tráqueas de ratón aisladas, anillos bronquiales de pulmones de perro y anillos bronquiales de pulmones humanos extraídos. Como se describe anteriormente, se montaron isométricamente los anillos traqueales o bronquiales para forzar transductores en baños de órganos que contienen disolución de bicarbonato de Krebs a 37 °C y se burbujearon con 95 % de O₂- 5 % de CO₂, se precontrañeron con una concentración submáxima de metacolina y se añadieron dosis acumulativas de ASM-002. Se registran los cambios de tensión. Se expresan los resultados como porcentaje de la contracción máxima para ratón (Fig. 34, p= 0,002), perro (Fig. 35, p= 0,004) y ser humano (Fig. 36).
- 25

- 30 Estos resultados de los ejemplos XIV a XVIII mostraban que el ASM-002 presenta un efecto relajante sobre las tráqueas de ratones, bronquios de perro y humanos precontrañidos.

Ejemplo XX

Estudios *in vitro*

- 35 Se observó la actividad antiinflamatoria de ASM-002 *in vivo* en ratones y perros de los ejemplos anteriores. Para caracterizar adicionalmente este efecto, se ensayó la capacidad del fármaco de inhibir la liberación de dos potentes mediadores inflamatorios por células sanguíneas humanas aisladas de pacientes asmáticos.

El factor de necrosis tumoral (TNF) es un mediador liberado en estados inflamatorios. Se estimularon monocitos de sangre humana *in vitro* con lipopolisacárido (LPS), produciendo grandes cantidades de TNF, se añadieron dosis crecientes de ASM-002 y se midieron los niveles de TNF (Fig. 37, CE₅₀= 3 μM, n= 6, p= 0,0045 a 5 μm, 0,0014 a 10 μm y 0,0003 a 50 μm). Se observó una inhibición de la liberación de TNF dependiente de la dosis con ASM-002.

Ejemplo XXI

Efectos comparativos de ASM-002 con DMPP y dexametasona sobre la producción de TNF por monocitos sanguíneos estimulados con LPS.

- 40 Como se muestra en la Fig. 38, los resultados se expresan como porcentaje de las células de control no tratadas, todos los fármacos se añadieron a una concentración 40 μm y son la media de 5 experimentos diferentes (5 sujetos).
- 45 El ASM-002 inhibe la liberación de TNF por monocitos de sangre humana tanto como dexametasona y DMPP (p= de 0,02 a 0,001).

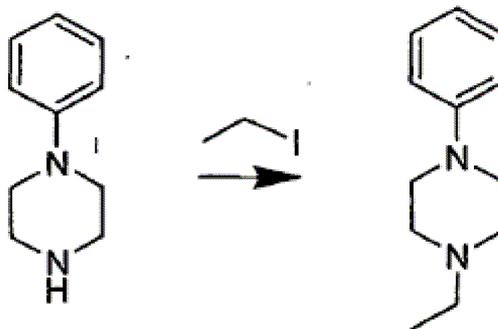
El leucotrieno C4 (LTC₄) es un mediador lipídico inflamatorio producido en gran medida en asma, se libera en grandes cantidades por eosinófilos sanguíneos.

Se aislaron eosinófilos de sangre humana de la sangre de pacientes asmáticos, se estimularon *in vitro* con factor activador de plaquetas (PAF), produciendo grandes cantidades de LTC₄, y se trataron o no con ASM-002 80 μM.

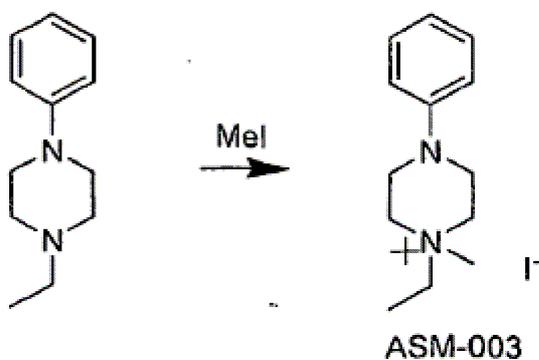
Se observó una inhibición significativa de la producción de LTC₄ por los eosinófilos tratado con ASM (Fig. 39, p=0,0007). Los resultados representan una media de 6 experimentos diferentes (6 pacientes).

- 5 Los resultados mostraban que el ASM-002 presenta propiedades antiinflamatorias y broncodilatadoras combinadas y una hipersensibilidad mejorada, lo que podría ser altamente eficaz para el alivio y tratamiento del asma y otras enfermedades respiratorias obstructivas.

Ejemplo de referencia XXIII

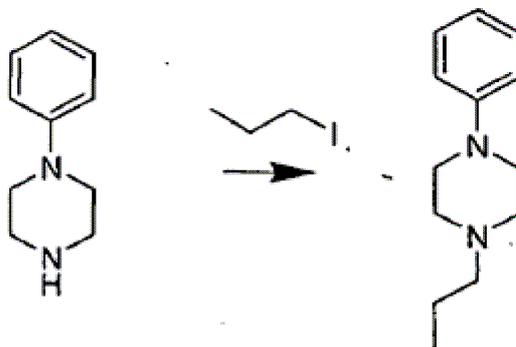


- 10 Se mezclaron 1-fenilpiperazina (1 eq), yodoetano (1 eq) y carbonato de sodio (2 eq) en *terc*-butanol. Se calentó a reflujo la mezcla durante 20 horas. Se disuelve entonces la mezcla en cloroformo y se extrae con agua tres veces. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de HCl 1 N tres veces. Se alcalinizó entonces la fase orgánica a un pH básico con lentejas de NaOH. Se extrajo entonces la fase acuosa básica con cloroformo tres veces, se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto
- 15 bruto usando cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de 0-5 % de MeOH en cloroformo. Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo (rendimiento 52 %).

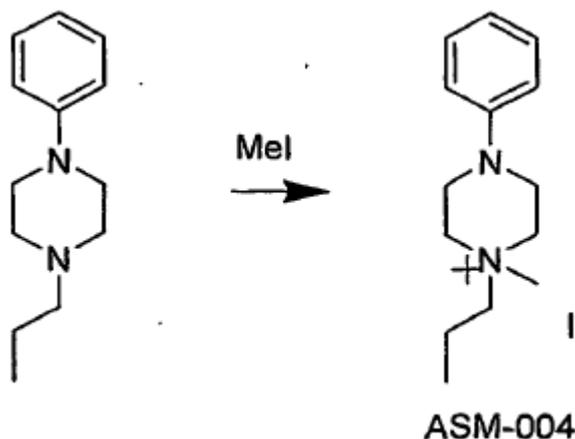


- 20 Se agitaron *N*-etilfenilpiperazina (1 eq, 0,6 mmol) y yodometano (exceso > 10 eq, 1 ml) en éter a temperatura ambiente durante 4 días. Se aisló el precipitado blanco resultante de ASM-003 mediante filtración a vacío (rendimiento 75%).

Ejemplo de referencia XXIV

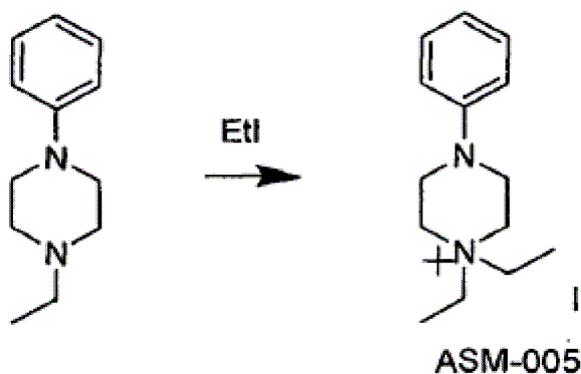


- 5 Se mezclaron 1-fenilpiperazina (1 eq), yodopropano (1 eq) y carbonato de sodio (2 eq) en *tert*-butanol. Se calentó a reflujo la mezcla durante 20 horas. Se disuelve entonces la mezcla en cloroformo y se extrae con agua tres veces. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de HCl 1 N tres veces. Se alcalinizó entonces la fase acuosa a un pH básico con lentejas de NaOH. Se extrajo entonces la fase acuosa básica con cloroformo tres veces, se secaron los extractos orgánicos combinados y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto usando cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de 0-5 % de MeOH en cloroformo. Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo (rendimiento 83 %).



- 10 Se mezclaron *N*-propilfenilpiperazina (1 eq, 0,6 mmol) y yodometano (exceso > 10 eq, 1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente en éter durante 2 días. Se calentó entonces a reflujo la mezcla durante 48 horas con una cantidad adicional de yodometano (> 10 eq) con una mezcla (1:1) de THF y éter. Se evaporó la mezcla y se diluyó en éter, proporcionando un precipitado blanco de ASM-004 aislado mediante filtración a vacío (rendimiento 86%).

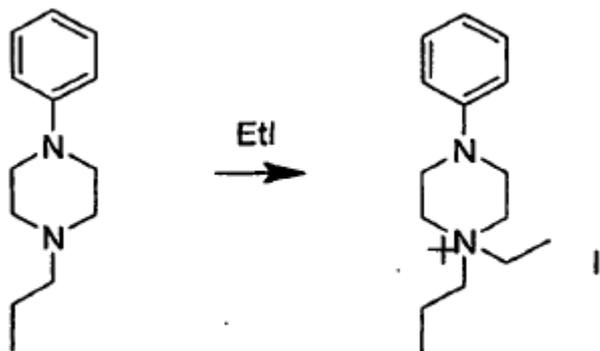
Ejemplo de referencia XXV



- 15 Se agitaron *N*-etilfenilpiperazina preparada en el ejemplo XXIII (1 eq, 0,5 mmol) y yodoetano (exceso > 10 eq, 1 ml) en éter a temperatura ambiente durante 2 días. Se calentó entonces a reflujo la mezcla durante 48 horas con una cantidad adicional de yodoetano (> 10 eq), con una mezcla (1:1) de THF y éter. Se evaporó la mezcla y se diluyó en éter, proporcionando un precipitado blanco de ASM-005 aislado mediante filtración a vacío (rendimiento 62%)

o

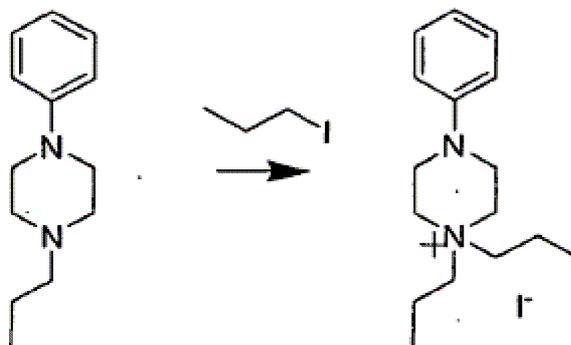
se agitaron *N*-etilfenilpiperazina (1 eq, 3,94 mmol) y yodoetano (exceso > 10 eq, 3 ml) en acetonitrilo a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla y se diluyó en éter, proporcionando un precipitado blanco de ASM-005 aislado mediante filtración a vacío (rendimiento 27 %).

5 **Ejemplo de referencia XXVI**

10 Se agitaron *N*-propilfenilpiperazina (1 eq, 0,51 mmol) y yodoetano (exceso > 10 eq, 1 ml) en éter a temperatura ambiente durante 2 días. Se calentó entonces a reflujo la mezcla durante 48 horas con una cantidad adicional de yodoetano (> 10 eq), con una mezcla (1: 1) de THF y éter. Se evaporó la mezcla y se diluyó en éter, proporcionando un precipitado blanco aislado por filtración a vacío (rendimiento 11 %)

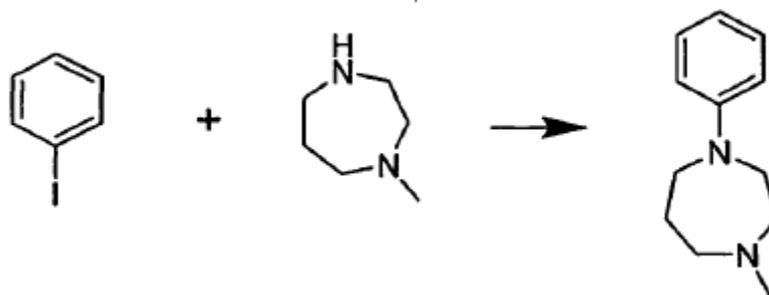
o

se agitaron *N*-propilfenilpiperazina (1 eq, 0,1 mmol) y yodoetano (exceso > 10 eq, 1 ml) en acetona a reflujo durante 24 horas. Se evaporó la mezcla y se diluyó en éter, proporcionando un precipitado blanco aislado mediante filtración a vacío (rendimiento 75 %).

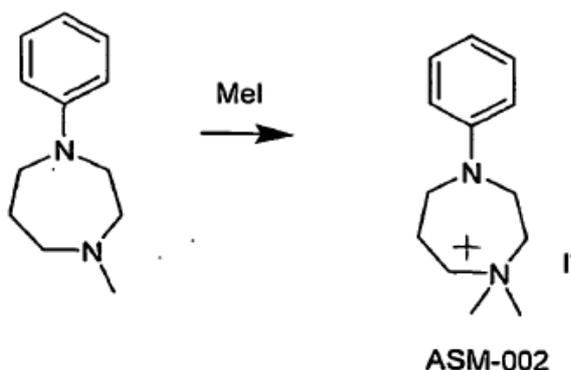
15 **Ejemplo de referencia XXVII**

20 Se agitaron *N*-propilfenilpiperazina (1 eq, 0,53 mmol) y yodopropano (exceso > 10 eq, 1 ml) en éter a temperatura ambiente durante 2 días. Se calentó entonces a reflujo durante 48 horas con una cantidad adicional de yodopropano (> 10 eq, 1 ml), con una mezcla (1:1) de THF y éter. Se evaporó la mezcla y se diluyó en éter, proporcionando un precipitado blanco que se aisló mediante filtración a vacío (rendimiento 10%).

Ejemplo XXVIII



5 Se suspendieron en isopropanol (3 ml) yodobenceno (1 eq, 1,47 mmol), *N*-metilhomopiperazina (1,2 eq, 1,76 mmol), etilenglicol (2 eq, 2,94 mmol), CuI (5 % en moles) y K₃PO₄ (2 eq, 2,94 mmol) en un matraz de fondo redondo secado a la llama en atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla a reflujo con agitación durante 17 horas. Se enfrió la mezcla resultante a temperatura ambiente y se añadió agua (5 ml). Se extrajo la mezcla con éter (4 x 10 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad a vacío. Se purificó el producto bruto usando cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de 0 a 7,5 % de MeOH (NH₃ 2 M) en cloroformo. Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo (rendimiento 64%).



10 Se agitaron *N*-metilfenilhomopiperazina (1 eq, 0,36 mmol) y yodometano (exceso > 10 eq, 1 ml) en éter a temperatura ambiente durante 25 horas. Se evaporó la mezcla a vacío, se diluyó con éter y se filtró el sólido blanco resultante a vacío, yoduro de 1,1-dimetil-4-fenilhomopiperazinio (rendimiento: 66%). Punto de fusión: 158-160.

15 RMN-¹H DMSO-d₆ (ppm): (c, 2H) 7,18, (c, 2H) 6,74, (t, 1H) 6,64, (s a, 2H, 3,74), (m, 2H) 3,52, (m, 2H) 3,44, (t, 2H) 3,40, (s, 6H) 3,17, (s a, 2H) 2,21.

RMN-¹³C DMSO-d₆: 149, 129, 117, 112, 66, 65, 53, 47, 43, 22.

Referencias

1. Cormier, Y., J. Belanger y P. Durand, 1985. "Factors influencing the development of serum precipitins to farmer's lung antigen in Quebec dairy farmers". *Thorax* 40 (2): 138-42.
- 20 2. Cormier, Y., L. Gagnon, F. Berube-Genest y M. Fournier. 1988. "Sequential bronchoalveolar lavage in experimental extrinsic allergic alveolitis. The influence of cigarette smoking". *Am. Rev. Respir. Dis.* 137(5): 1104-9.
3. Cormier, Y., E. Israel-Assayag, G. Bedard y C. Duchaine. 1998. "Hypersensitivity pneumonitis in peat moss processing plant workers". *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158(2): 412-7.
- 25 4. Gariépy, L., Y. Cormier, M. Laviolette y A. Tardif. 1989. "Predictive value of bronchoalveolar lavage cells and serum precipitins in asymptomatic dairy farmers". *Am. Rev. Respir. Dis.* 140(5): 1386-9.
5. Lawrence, E. C., T. B. Fox, R. B. Teague, K. Bloom y R. K. Wilson. 1986. "Cigarette smoking and bronchoalveolar T cell populations in sarcoidosis". *Ann. N Y Acad. Sci.* 465: 657-64.
- 30 6. Valeyre, D., P. Soler, C. Clerici, J. Pre, J. P. Battesti, R. Georges y A. J. Hance. 1988. "Smoking and pulmonary sarcoidosis: effect of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestations, alveolitis, and evolution of the disease". *Thorax* 43(7): 516-24.

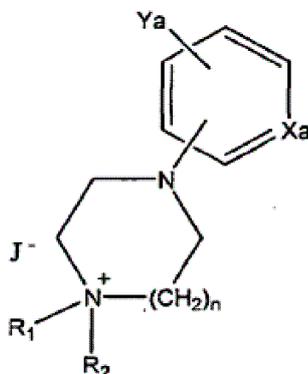
7. Rubin, D. T. y S. B. Hanauer. 2000. "Smoking and inflammatory bowel disease". Eur. J Gastroenterol. Hepatol. 12(8): 855-62.
8. Thomas, G. A., J. Rhodes, J. T. Green y C. Richardson. 2000. "Role of smoking in inflammatory bowel disease: implications for therapy". Postgrad. Med. J. 76(895): 273-9.
- 5 9. Guslandi, M. 1999. "Nicotine treatment for ulcerative colitis". Br. J. Clin. Pharmacol. 48(4): 481-4.
10. Guslandi, M. 1999. "Long-term effects of a single course of nicotine treatment in acute ulcerative colitis: remission maintenance in a 12-month follow-up study". Int. J. Colorectal Dis. 14(4-5): 261-2.
11. Rezvani, A. H. y E. D. Levin. 2001. "Cognitive effects of nicotine". Biol. Psychiatry. 49(3): 258-67.
- 10 12. Kelton, M. C., H. J. Kahn, C. L. Conrath y P. A. Newhouse. 2000. "The effects of nicotine on Parkinson's disease". Brain Cogn. 43(1-3): 274-82.
13. Bertram, K.G. 1998. "Basic and clinical pharmacology". Ediciones Appelton and Lange, Stanford, Connecticut.
14. Sekhon, H. S., Y. Jia, R. Raab, A. Kuryatov, J. F. Pankow, J. A. Whitsett, J. Lindstrom y E. R Spindel. 1999. "Prenatal nicotine increases pulmonary alpha7 nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys". J. Clin. Invest. 103(5): 637-47.
- 15 15. Maus, A. D., E. F. Pereira, P. I. Karachunski, R. M. Horton, D. Navaneetham, K. Macklin, W. S. Cortes, E. X. Albuquerque y B. M. Conti-Fine. 1998. "Human and rodent bronchial epithelial cells express functional nicotinic acetylcholine receptors". Mol. Pharmacol. 54(5): 779-88.
16. Shriver, S. P., H. A. Bourdeau, C. T. Gubish, D. L. Tirpak, A. L. Davis, J. D. Luketich y J. M. Siegfried. 2000. "Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer". J. Natl. Cancer Inst. 92(1): 24-33.
- 20 17. Ferguson, D. G., M. A. Haxhiu, A. J. To, B. Erokwu e I. A. Dreshaj. 2000. "The alpha3 subtype of the nicotinic acetylcholine receptor is expressed in airway-related neurons of the nucleus tractus solitarius, but is not essential for reflex bronchoconstriction in ferrets". Neurosci. Lett. 287(2): 141-5.
- 25 18. Singh, S. P., R. Kalra, P. Puttfarcken, A. Kozak, J. Tesfaigzi y M. L. Sopori. 2000. "Acute and chronic nicotine exposures modulate the immune system through different pathways". Toxicol. Appl. Pharmacol. 164(1): 65-72.
19. Kalra, R., S. P. Singh, S. M. Savage, G. L. Finch y M. L. Sopori. 2000. "Effects of cigarette smoke on immune response: chronic exposure to cigarette smoke impairs antigen-mediated signaling in T cells and depletes IP3-sensitive Ca(2+) stores". J. Pharmacol. Exp. Ther. 293(1): 166-71.
- 30 20. Sugano, N., K. Shimada, K. Ito y S. Murai. 1998. "Nicotine inhibits the production of inflammatory mediators in U937 cells through modulation of nuclear factor-kappaB activation". Biochem. Biophys. Res. Commun. 252(1): 25-8.
21. Yates, S. L., M. Bencherif, E. N. Fluhler y P. M. Lippiello. 1995. "Up-regulation of nicotinic acetylcholine receptors following chronic exposure of rats to mainstream cigarette smoke or alpha 4 beta 2 receptors to nicotine". Biochem. Pharmacol. 50(12): 2001-8.
- 35 22. Sopori, M. L. y W. Kozak. 1998. "Immunomodulatory effects of cigarette smoke". J. Neuroimmunol. 83(1-2): 148-56.
23. Lahmouzi, J., F. Simain-Sato, M. P. Defresne, M. C. De Pauw, E. Heinen, T. Grisar, J. J. Legros y R. Legrand. 2000. "Effect of nicotine on rat gingival fibroblasts in vitro". Connect. Tissue Res. 41(1): 69-80.
- 40 24. Geng, Y., S. M. Savage, S. Razanai-Boroujerdi y M. L. Sopori. 1996. "Effects of nicotine on the immune response. II, Chronic nicotine treatment induces T cell anergy". J. Immunol. 156(7): 2384-90.
25. McCrea, K. A., J. E. Ensor, K. Nall, E. R. Bleecker y J. D. Hasday. 1994. "Altered cytokine regulation in the lungs of cigarette smokers". Am. J. Respir. Crit. Care Med. 150(3): 696-703.
- 45 26. Ohta, T., N. Yamashita, M. Maruyama, E. Sugiyama y M. Kobayashi. 1998. "Cigarette smoking decreases interleukin-8 secretion by human alveolar macrophages". Respir. Med. 92(7): 922-7.
27. Suzuki, N., S. Wakisaka, Y. Takeba, S. Mihara y T. Sakane. 1999. "Effects of cigarette smoking on Fas/Fas ligand expression of human lymphocytes". Cell. Immunol. 192(1): 48-53.

28. Zia, S., A. Ndoye, V. T. Nguyen y S. A. Grando. 1997. "Nicotine enhances expression of the alpha 3, alpha 4, alpha 5, and alpha 7 nicotinic receptors modulating calcium metabolism and regulating adhesion and motility of respiratory epithelial cells". Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 97(3): 243-62.
- 5 29. Zhang, S. y T. M. Petro. 1996. "The effect of nicotine on murine CD4 T cell responses". Int. J. Immunopharmacol. 18(8-9): 467-78.
30. Bugeon, L. y M. J. Dallman. 2000. "Costimulation of T cells". Am. J. Respir. Crit. Care Med. 162(4 Pt 2): S164-8.
31. Green, J. M. 2000. "The B7/CD28/CTLA4 T-cell activation pathway. Implications for inflammatory lung disease". Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 22(3): 261-4.
- 10 32. Lenschow, D. J., T. L. Walunas y J. A. Bluestone. 1996. "CD28/B7 system of T cell costimulation". Annu. Rev. Immunol. 14: 233-58.
33. Walunas, T. L. y J. A. Bluestone. 1998. "CTLA-4 regulates tolerance induction and T cell differentiation in vivo". J. Immunol. 160(8): 3855-60.
- 15 34. Walunas, T. L., D. J. Lenschow, C. Y. Bakker, P. S. Linsley, G. J. Freeman, J. M. Green, C. B. Thompson y J. A. Bluestone. 1994. "CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation". Immunity 1(5): 405-13.
35. Israel-Assayag, E., A. Dakhama, S. Lavigne, M. Laviolette y Y. Cormier. 1999. "Expression of costimulatory molecules on alveolar macrophages in hypersensitivity pneumonitis". Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159(6): 1830-4.
36. Israel-Assayag, E., M. Fournier y Y. Cormier. 1999. "Blockade of T cell costimulation by CTLA4-Ig inhibits lung inflammation in murine hypersensitivity pneumonitis". J. Immunol. 163(12): 6794-9.
- 20 37. Larche, M., S. J. Till, B. M. Haselden, J. North, J. Barkans, C. J. Corrigan, A. B. Kay y D. S. Robinson. 1998. "Costimulation through CD86 is involved in airway antigen presenting cell and T cell responses to allergen in atopic asthmatics". J. Immunol. 161(11): 6375-82.
38. Mathur, M., K. Herrmann, Y. Qin, F. Gulmen, X. Li, R. Krimins, J. Weinstock, D. Elliott, J. A. Bluestone y P. Padrid. 1999. "CD28 interactions with either CD80 or CD86 are sufficient to induce allergic airway inflammation in mice". Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 21(4): 498-509.
- 25 39. Nicod, L. P. y P. Isler. 1997. "Alveolar macrophages in sarcoidosis coexpress high levels of CD86 (B7.2), CD40, and CD30L". Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 17(1): 91-6.
40. Kesingland, A. C., C. T. Gentry, M. S. Panesar, M. A. Bowes, J. M. Vernier, R. Cube K. Walter y L. Urban. 2000. "Analgesic profile of the nicotinic acetylcholine receptor agonists, (+)- epibatidine and ABT-594 in models of persistent inflammatory and neuropathic pain". Pain 86(1-2): 113-8.
- 30 41. Mellon, R. D. y B. M. Bayer. 1999. "The effects of morphine, nicotine and epibatidine on lymphocyte activity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses". J. Pharmacol. Exp. Ther. 288(2): 635-42.
42. Yokotani, K., M. Wang, S. Okada, Y. Murakami y M. Hirata. 2000. "Characterization of nicotinic acetylcholine receptor-mediated noradrenaline release from the isolated rat stomach". Eur. J. Pharmacol. 402(3): 223-9.
- 35 43. Yost, C. S. y B. D. Winegar. 1997. "Potency of agonists and competitive antagonists on adult- and fetal- type nicotinic acetylcholine receptors". Cell. Mol. Neurobiol. 17(1): 35-50.
44. Fecho, K., K. A. Maslonek, L. A. Dykstra y D. T. Lysle. 1993. "Alterations of immune status induced by the sympathetic nervous system: immunomodulatory effects of DMPP alone and in combination with morphine". Brain Behav. Immun. 7(3): 253-70.
- 40 45. Thompson, D. C., R. J. Altieri y L. Diamond. 1990. "Nicotinic agonist modulation of feline bronchomotor tone". Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 17(2): 83-97.
46. Barnes PJ. 2001. "Future Advances in COPD Therapy". Respiration 68(5): 441-8.
47. Lasky JA y Ortiz, LA. 2001. "Antifibrotic therapy for the treatment of pulmonary fibrosis". Am. J. Med. Sci. 322(4): 213-21.
- 45 48. Baron, J. A. 1996. "Beneficial effects of nicotine and cigarette smoking: the real, the possible and the spurious". Br. Med. Bull. 52(1): 58-73.
49. Waldium, H. L., O. G. Nilsen, T. Nilsen, H. Rorvik, V. Syversen, A. K. Sanvik, O. A. Haugen, S. H. Torp y E. Brenna. 1996. "Long-term effects of inhaled nicotine". Life Sci. 58(16): 1339-46.

57. Boulet, L. P., H. Turcotte, M. Laviolette, F. Naud, M. C. Bernier, S. Martel y J. Chakir. 2000. "Airway hyperresponsiveness, inflammation, and subepithelial collagen deposition in recently diagnosed versus long-standing mild asthma. Influence of inhaled corticosteroids". Am. J. Respir. Crit. Care Med. 162(4 Pt 1): 1308-13.
58. Dempsey, O. J. 2000. "Leukotriene receptor antagonist therapy". Postgrad. Med. J. 76(902): 767-73.
- 5 59. Busse, W. W. 1998. "Leukotrienes and inflammation". Am. J. Respir. Crit. Care Med. 157(6 Pt 2): 8210-3; discusión 8247- 8.
60. Zisman, D. A., J. P. Lynch, G. B. Toews, E. A. Kazerooni, A. Flint y F. J. Martínez. 2000. "Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study in patients who failed to respond to corticosteroids". Chest 117(6): 1619-26.
- 10 61. Redington, A. E. 2000. "Fibrosis and airway remodelling". Clin. Exp. Allergy. Suppl. 1:42-5.
62. Frew, A.J. y Plummeridge MJ. 2001. "Alternative agents in asthma". J. Allergy Clin. Immunol. 108(1): 3-10.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



en la que R_1 y R_2 son independientemente alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,

5 Xa es CH o N,

Ya es uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógeno, amidino, amido, azido, ciano, guanido, hidroxilo, nitroso, urea, sulfato, sulfito, sulfonato, sulfonamida, fosfato, fosfonato, acilo, aciloxilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 10 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 10 átomos de carbono, alcohol de 1 a 10 átomos de carbono, aralquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono y heterociclo de 3 a 10 miembros;

10

n es 2,

J es un contraión.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;

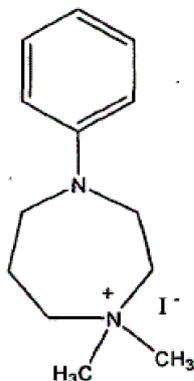
15 Xa es CH;

Ya es hidrógeno;

n es 2;

J es un halógeno.

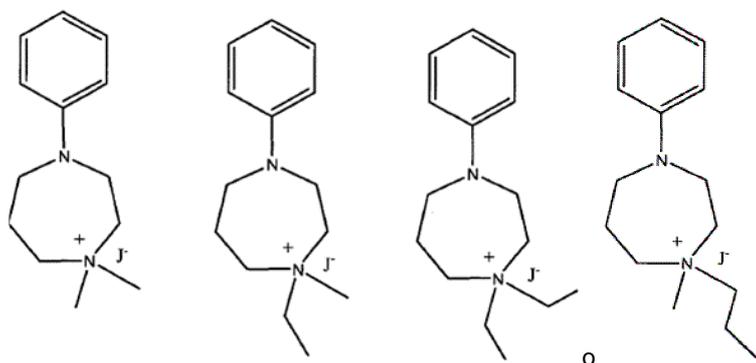
3. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



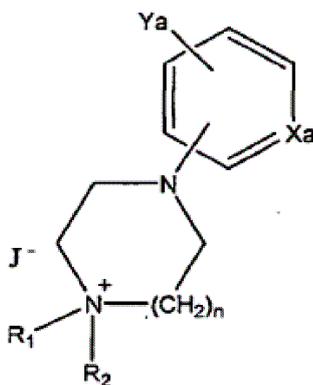
20

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 son CH_2CH_3 , Xa es CH, Ya es H y n es 2.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula:



6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que J es fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato o sulfonato.
7. Una composición farmacéutica para tratar enfermedades inflamatorias pulmonares que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que las enfermedades inflamatorias pulmonares se seleccionan del grupo consistente en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar intersticial (FPI), sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad (NH), NH crónica y bronquiolitis obliterante con neumonitis organizada (BONO).
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 7 u 8, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos seleccionados de un broncodilatador, terapia antiinflamatoria, un antagonista de receptor de leucotrieno e inhibidores de fosfodiesterasa.
10. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que dicha enfermedad inflamatoria pulmonar es asma.
11. Un compuesto para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias pulmonares seleccionadas del grupo consistente en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar intersticial (FPI), sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad (NH), NH crónica y bronquiolitis obliterante con neumonitis organizada (BONO), en el que dicho compuesto tiene la fórmula:



- 20 en la que R₁ y R₂ son independientemente alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,

Xa es CH o N,

- Ya es uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógeno, amino, amidino, amido, azido, ciano, guanido, hidroxilo, nitro, nitroso, urea, sulfato, sulfito, sulfonato, sulfonamida, fosfato, fosfonato, acilo, aciloxilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 10 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 10 átomos de carbono, alcanol de 1 a 10 átomos de carbono, aralquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono y heterociclo de 3 a 10 miembros;

n es 2,

J es un contraión.

12. El compuesto para uso según la reivindicación 23, en el que R₁ y R₂ son independientemente alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,

Xa es CH o N,

Ya es uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógeno, amino, amidino, amido, azido, ciano, guanido, hidroxilo, nitro, nitroso, urea, sulfato, sulfito, sulfonato, sulfonamida, fosfato, fosfonato, acilo, aciloxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alcohol de 1 a 6 átomos de carbono, aralquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono y heterociclo de 3 a 10 miembros;

5

n es 2, y

J es un contraión.

10 13. El compuesto para uso según la reivindicación 11, en el que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;

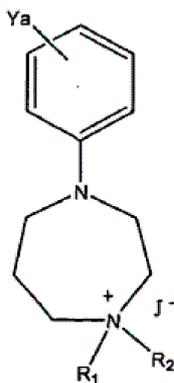
Xa es CH;

Ya es hidrógeno;

n es 2;

J es un halógeno.

15 14. El compuesto para uso según la reivindicación 11, en el que dicho compuesto tiene la fórmula:

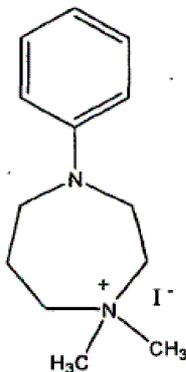


en la que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;

Ya es hidrógeno;

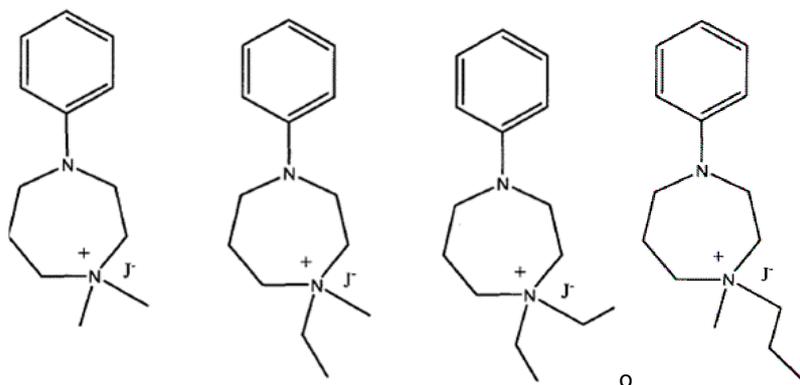
J es un halógeno.

20 15. El compuesto para uso según la reivindicación 11, en el que dicho compuesto tiene la fórmula:



16. El compuesto para uso según la reivindicación 11, en el que R₁ y R₂ son CH₂CH₃, Xa es CH, Ya es H y n es 2.

25 17. El compuesto para uso según la reivindicación 11, en el que dicho compuesto tiene la fórmula:



18. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, en el que dicha enfermedad inflamatoria pulmonar es asma.
- 5 19. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, en el que dicho compuesto se administra mediante inyección o infusión directa, por administración intratecal/nasal, intraocular, transdérmica, oral, parenteral, tópica o por inhalación.
20. El compuesto para uso según la reivindicación 19, en el que dicho compuesto se administra por vía oral, tópica o por inhalación.
- 10 21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso en la inducción de relajación y broncodilatación del músculo liso de las vías respiratorias.
22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso en la inducción de una repuesta agonista en un receptor nicotínico de célula pulmonar.

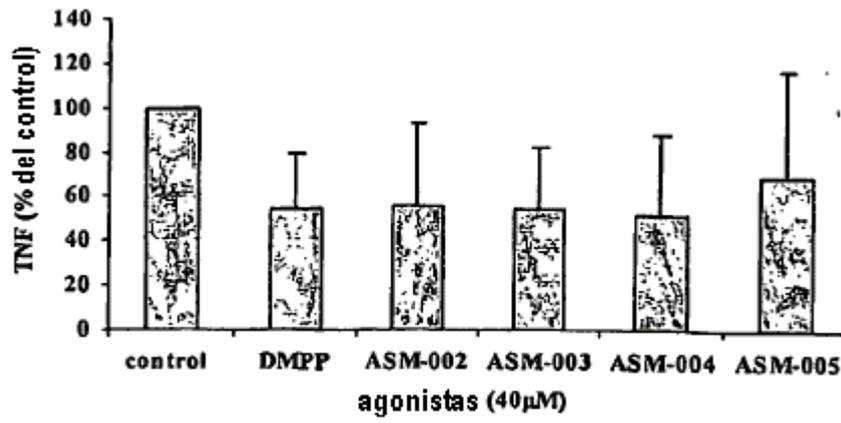


Fig. 28

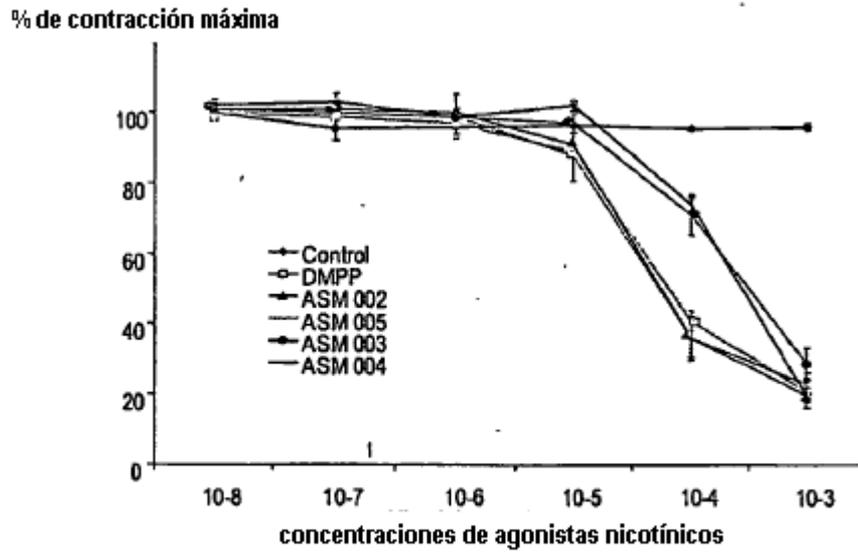


Fig. 29

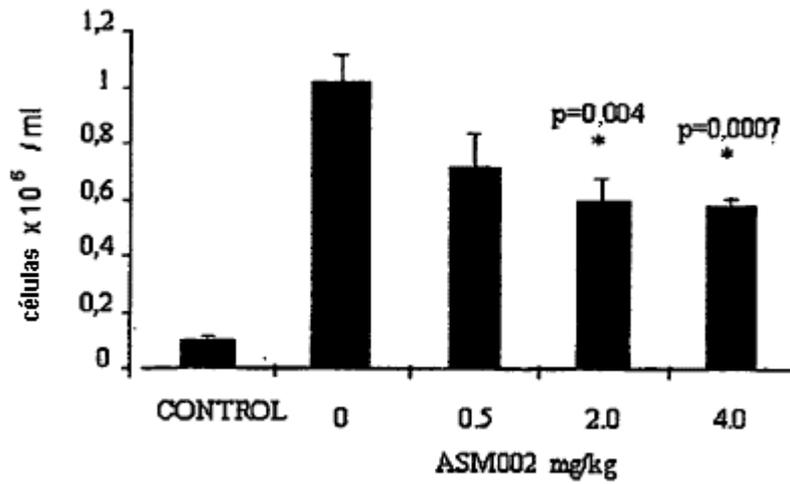


Fig. 30

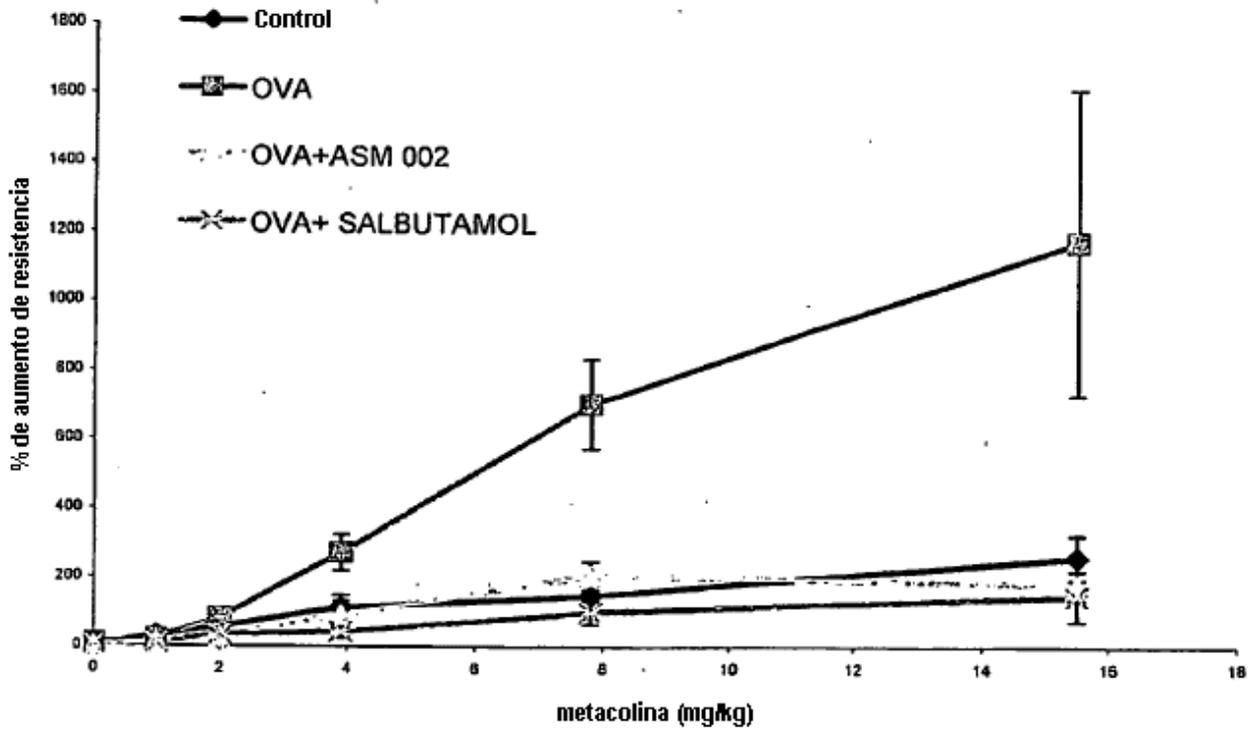


Fig. 31

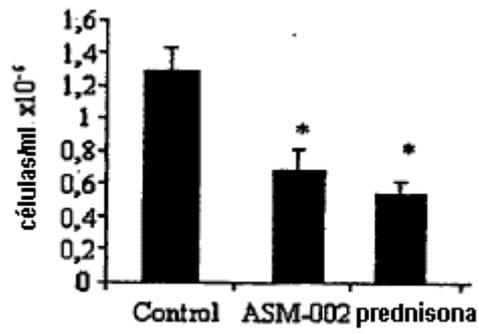


Fig. 32

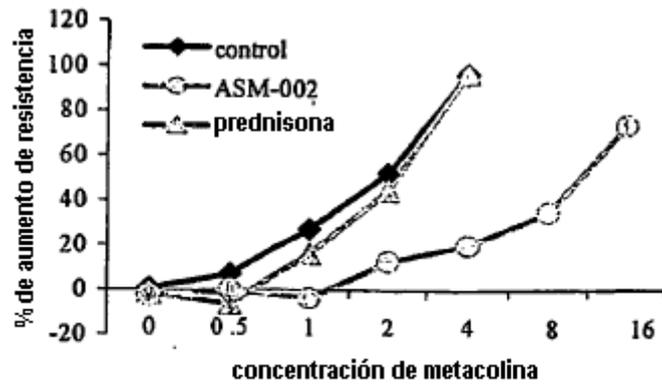


Fig. 33

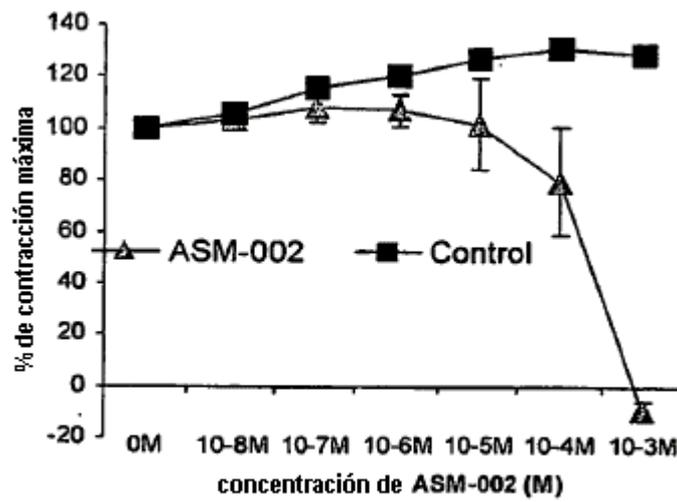


Fig. 34

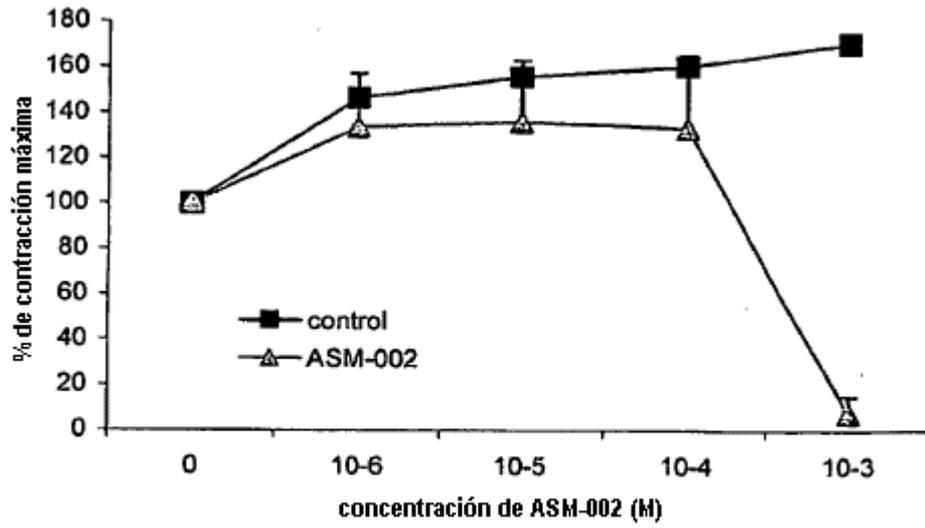


Fig. 35

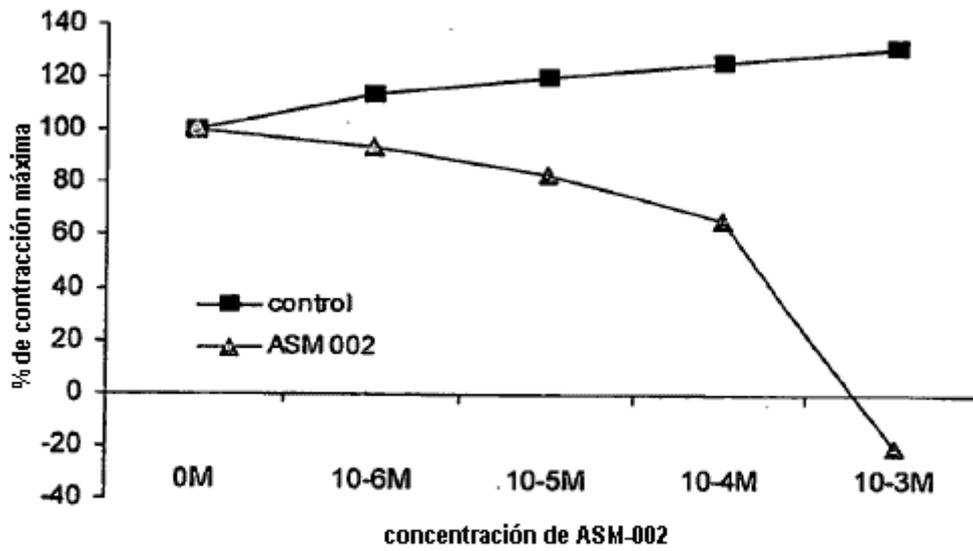


Fig. 36

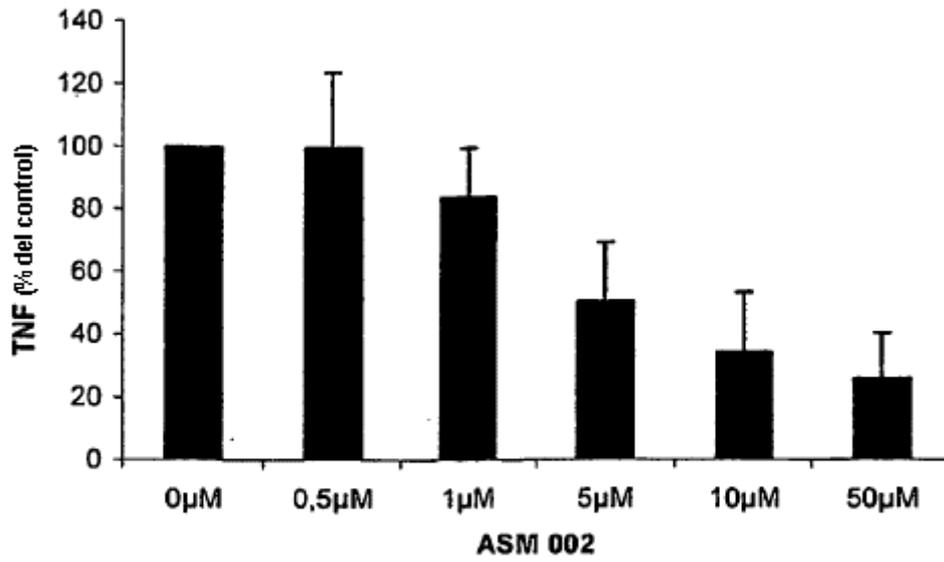


Fig. 37

sujetos asmáticos

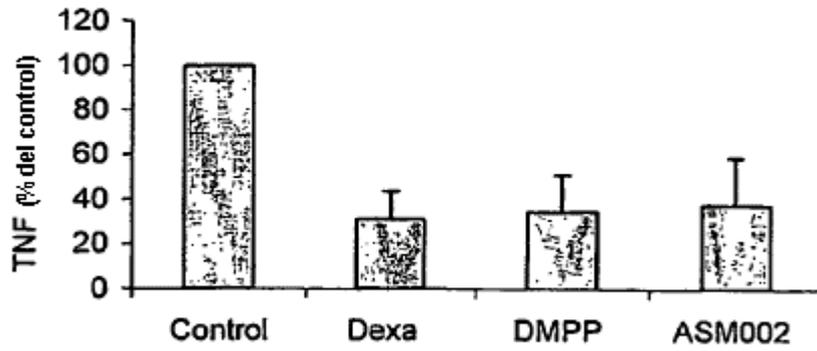


Fig. 38

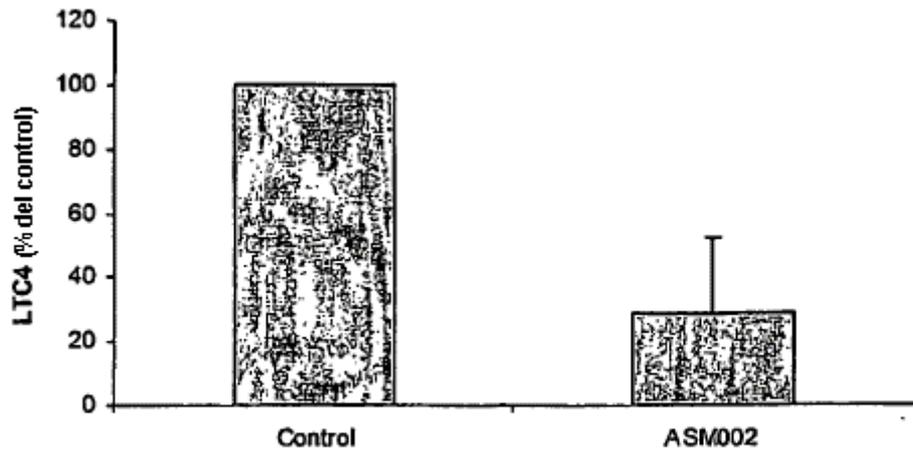


Fig. 39