

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 447 740**

51 Int. Cl.:

C07D 211/52 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2009 E 09770985 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2323983**

54 Título: **Derivado de piperidinilo como modulador de la actividad de los receptores de quimiocinas**

30 Prioridad:

25.06.2008 US 75394

24.06.2009 US 490477

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

12.03.2014

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

SANTELLA, JOSEPH, B.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 447 740 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

Derivado de piperidinilo como modulador de la actividad de los receptores de quimiocinas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a un modulador de piperidinilo de la actividad de los receptores de quimiocinas, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y al uso del mismo en el tratamiento y prevención de enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias y, en particular, artritis reumatoide y rechazo de trasplantes.

Antecedentes de la invención

10 Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas con peso molecular de 6-15 kDa, que son liberadas por una amplia variedad de células para atraer y activar, entre otros tipos celulares, monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y neutrófilos. Hay dos clases principales de quimiocinas, CXC y CC, dependiendo de si las dos primeras cisteínas de la secuencia de aminoácidos están separadas por un único aminoácido (CXC) o están adyacentes (CC). Las quimiocinas CXC, tales como la interleucina-8 (IL-8), la proteína activadora de neutrófilos 2 (NAP-2) y la proteína con actividad estimuladora del crecimiento de melanoma (MGSA) son quimiotácticas principalmente para los neutrófilos y linfocitos T, mientras que las quimiocinas CC, tales como RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , las proteínas quimiotácticas para monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, y MCP-5) y las eotaxinas (-1 y -2) son quimiotácticas, entre otros tipos celulares, para macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, dendrocitos y basófilos.

15 Las quimiocinas se unen a los receptores específicos de la superficie celular que pertenecen a la familia de las proteínas de siete dominios transmembrana acopladas a proteína G que se denominan "receptores de quimiocinas." Al unirse a sus ligandos cognados, los receptores de quimiocinas transducen una señal intracelular a través de las proteínas G triméricas asociadas, lo que provoca, entre otras respuestas, un rápido aumento de la concentración de calcio intracelular, cambios en la morfología de las células, mayor expresión de las moléculas de adhesión celular, desgranulación, y promoción de la migración celular. Hay al menos diez receptores de quimiocinas humanas que se unen o responden a las quimiocinas CC con los siguientes patrones característicos : CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES] CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR-2B" o "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5]; CCR-3 (o "CKR-3" o "CC-CKR-3") [eotaxina-1, eotaxina-2, RANTES, MCP-3, MCP-4]; CCR-4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [TARC, MDC]; CCR-5 (o "CKR-5" OR "CC-CKR-5") [MIP-1 α , RANTES, MIP-1 β]; (CCR-6 (o "CKR-6" o "CC-CKR-6") [LARC]; CCR-7 (o "CKR-7" o "CC-CKR-7") [ELC]; CCR-8 (o "CKR-8" o "CC-CKR-8") [I-309]; CCR-10 (o "CKR-10" o "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3]; y CCR-11 [MCP-1, MCP-2, y MCP-4].

20 Además de los receptores de quimiocinas de mamíferos, los citomegalovirus, herpesvirus y poxvirus de mamífero también han demostrado que expresan, en células infectadas, proteínas con las propiedades de unión de los receptores de quimiocinas. Las quimiocinas CC humanas, tales como RANTES y MCP-3, pueden provocar la rápida movilización del calcio a través de estos receptores codificados por virus. La expresión de los receptores puede consentir la infección al permitir subvertir la supervisión del sistema inmunitario y la respuesta a la infección normales. Además, los receptores de quimiocinas humanos, tales como CXCR4, CCR2, CCR3, CCR5 y CCR8, pueden actuar como correceptores para la infección de células de mamíferos por los microbios como, por ejemplo, los virus de inmunodeficiencia humanos (VIH).

25 Las quimiocinas y sus receptores cognados han sido implicados como mediadores importantes de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosos e inmunoreguladores, que incluyen asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunitarias como por ejemplo artritis reumatoide y arterosclerosis (revisadas por: Carter, P.H., *Current Opinion in Chemical Biology* 2002, 6, 510; Trivedi y col., *Ann. Reports Med. Chem.* 2000, 35, 191; Saunders y col., *Drug Disc. Today* 1999, 4, 80; Premack y col., *Nature Medicine* 1996, 2, 1174). Por ejemplo, la quimiocina proteína inflamatoria de macrófagos -1 (MIP-1 α) y su receptor Receptor de quimiocinas CC 1 (CCR-1) desempeñan un papel clave para atraer leucocitos a los sitios de inflamación y para activar posteriormente estas células. Cuando la quimiocina MIP-1 α se une a CCR-1, induce un rápido aumento en la concentración de calcio intracelular, una mayor expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación celular y la promoción de migración de leucocitos.

30 Además, se ha proporcionado de forma experimental una demostración de las propiedades quimiotácticas de MIP-1 α en seres humanos. Cuando se inyecta a sujetos humanos con MIP-1 α por vía intradérmica, experimentan un influjo rápido y significativo de leucocitos en la zona de la inyección (Brummet, M.E., *J. Immun.* 2000, 164, 3392-3401).

35 La demostración de la importancia de la interacción entre MIP-1 α y CCR-1 ha sido proporcionada por experimentos con ratones modificados genéticamente. Los ratones MIP-1 α -/- tenían números normales de leucocitos, pero eran incapaces de reclutar monocitos a las zonas de inflamación vírica tras la exposición inmunológica. Recientemente, los ratones MIP-1 α -/- han mostrado ser resistentes a la artritis inducida por anticuerpos contra colágeno. Del mismo modo, los ratones CCR-1 -/- eran incapaces de reclutar neutrófilos cuando se les exponía a MIP-1 α *in vivo*; además,

los neutrófilos de sangre periférica de los ratones deficientes en CCR-1 no migran en respuesta a MIP-1 α , demostrando así la especificidad de la interacción entre MIP-1 α y CCR-1. La viabilidad y la salud normal en términos generales de los animales MIP-1 α -/- y CCR-1 -/- es destacable, por que la alteración de la interacción entre MIP-1 α y CCR-1 no induce crisis fisiológicas. Tomados conjuntamente, estos datos llevan a la conclusión de que las moléculas que bloquean las acciones de MIP-1 α deberían ser útiles para tratar un número de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios. Ahora esta hipótesis se ha validado en un número de diferentes modelos de enfermedad en animales, tal como se describe más adelante.

Es sabido que la MIP-1 α está elevada en el líquido sinovial y en la sangre de pacientes con artritis reumatoide. Además, varios estudios han demostrado el valor terapéutico potencial del antagonismo de la interacción entre MIP-1 α y CCR1 para tratar artritis reumatoide.

También debe hacerse notar que CCR-1 es también el receptor de las quimiocinas RANTES, MCP-3, HCC-1, Lkn-1/HCC-2, HCC-4, y MPIF-1 (Carter, P.H., *Curr. Opin Chem. Bio.* 2002, 6, 510-525). Dado que se presume que el nuevo compuesto de fórmula (I) que se describe en el presente documento antagoniza MIP-1 α uniéndose al receptor CCR-1, puede ser que este compuesto sea también un antagonista eficaz de las acciones del ligando mencionado anteriormente que son mediadas por CCR-1. Por consiguiente, cuando se hace referencia en el presente documento a "antagonismo de MIP-1 α ," debe asumirse que es equivalente a "antagonismo de la estimulación con quimiocinas de CCR-1".

Recientemente, un número de grupos han descrito el desarrollo de antagonistas de moléculas pequeñas de MIP-1 α (se revisan por: Carson, K.G. y col., *Ann. Reports Med. Chem.* 2004, 39, 149-158).

20 Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona un antagonista o agonista/antagonista parcial de MIP-1 α o de la actividad del receptor CCR-1, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de artritis reumatoide y rechazo del trasplante.

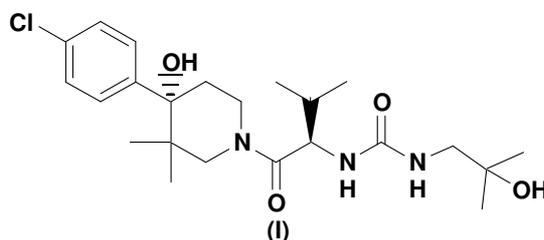
La presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

30 La presente invención proporciona un derivado de piperidinilo para usar en terapia.

La presente invención proporciona el uso de un derivado de piperidinilo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Descripción detallada de la invención

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



o sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona un compuesto de piperidinilo que tiene un perfil inesperadamente ventajoso comparado con inhibidores conocidos de la actividad de CCR-1, por ejemplo, los derivados de piperidinilo que se describen en la solicitud de patente US2007/0208056 A1, publicada el 6 de septiembre, 2007, y transferida al solicitante. De modo más preferente, el compuesto muestra un mejor perfil de seguridad con una interacción fármaco-fármaco mínima y otras propiedades que lo convierten en un candidato atractivo para el desarrollo clínico. Por consiguiente, son estas propiedades inesperadas solas y/o combinadas las que hacen que el compuesto de fórmula (I) sea deseable para usar como agente farmacéutico.

45 En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en la modulación de la actividad de las quimiocinas o de los receptores de quimiocinas.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en la modulación de la actividad del receptor CCR-1.

- 5 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en la modulación de la actividad de MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES, preferentemente para la modulación de la actividad de MIP-1 α , que está mediada por el receptor CCR-1.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de trastornos seleccionados de artrosis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, dolor neuropático, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis ulcerativa, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, artritis reumatoide, restenosis, trasplante de órganos, artritis soriásica, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, desgranulación en células cutáneas y mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, osteoporosis, fibrosis renal y otros cánceres, preferentemente, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, desgranulación en células cutáneas y mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de enfermedad de Crohn.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de psoriasis.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de esclerosis múltiple.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de artritis reumatoide.

35 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de artritis soriásica.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de mieloma múltiple.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de alergias, por ejemplo, desgranulación en células cutáneas y mastocitos de la conjuntiva ocular.

40 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de carcinoma hepatocelular.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de osteoporosis.

45 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de fibrosis renal.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, por ejemplo, enfermedades inflamatorias que están mediadas al menos en parte por CCR-1.

50 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto para usar en la modulación de la actividad de CCR1.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, seleccionándose dicho trastorno de artrosis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, dolor neuropático, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis ulcerativa, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, artritis reumatoide, restenosis, trasplante de órganos, artritis sorriásica, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, desgranulación en células cutáneas y mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, osteoporosis, fibrosis renal y otros cánceres, preferentemente, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, desgranulación en células cutáneas y mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en terapia.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos para usar en la modulación de la actividad de las quimiocinas o de los receptores de quimiocinas.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos para usar en la modulación de la actividad del receptor CCR-1.

En otra realización más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos para usar en la modulación de la actividad de MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES, preferentemente para la modulación de la actividad de MIP-1 α , que está mediada por el receptor CCR-1.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos para usar en el tratamiento de un trastorno seleccionado de artrosis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, dolor neuropático, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis ulcerativa, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, artritis reumatoide, restenosis, trasplante de órganos, artritis sorriásica, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, desgranulación en células cutáneas y mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, osteoporosis, fibrosis renal y otros cánceres, preferentemente, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, desgranulación en células cutáneas y mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

En otra realización más, la presente invención, se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos para usar en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, preferentemente, enfermedades inflamatorias que están mediadas al menos en parte por CCR-1.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos para usar en la modulación de la actividad de CCR-1.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, seleccionándose dicho trastorno de artrosis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, dolor neuropático, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis ulcerativa, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, artritis reumatoide, restenosis, trasplante de órganos, artritis sorriásica, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, desgranulación en células cutáneas y mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, osteoporosis, fibrosis renal y otros cánceres, preferentemente, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, desgranulación en células cutáneas y mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

En otra realización adicional más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos para usar en terapia.

La invención puede realizarse en otras formas específicas sin separarse del su espíritu o de sus atributos

esenciales. La presente invención también engloba todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención que se indican en el presente documento. Se entiende que cualesquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse conjuntamente con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, cualesquiera elementos de una realización pueden combinarse con cualesquiera y todos los elementos diferentes a partir de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales.

Definiciones

Los compuestos que se describen en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es notorio en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales iniciales ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de las olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos que se describen en el presente documento, y todos esos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o en formas isoméricas separadas. Se pretenden todas las formas quirales, diastereoisoméricas, racémicas y todas las formas de isómeros geométricos de una estructura, a no ser que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica.

Un enantiómero de un compuesto de fórmula I puede presentar una actividad mayor que el otro. Así, se consideran que todas las estereoquímicas son parte de la presente invención. Cuando sea necesario, la separación del material racémico puede lograrse mediante HPLC usando una columna quiral o mediante resolución usando un agente de resolución tal como es conocido por un experto en la técnica.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas farmacéuticas que son, según el alcance del criterio médico cabal, adecuados para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, que corresponde a una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos que se describen en los que el compuesto se modifica preparando sales de ácidos o bases de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales de álcalis u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto progenitor que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las que se derivan de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetonico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto progenitor que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiada en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefiere un medio no acuoso, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Se encuentran listados de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, página 1418, cuya descripción se incorpora por referencia al presente documento.

Dichas referencias se incorporan al presente documento por referencia.

Además, los compuestos de fórmula I, posteriormente a su preparación, preferentemente se aíslan y purifican para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 99 % del compuesto de fórmula I (compuesto I "sustancialmente puro"), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos de fórmula I "sustancialmente puros" también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, ya sea mezclados o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono que incluyen uno cualquiera de los sustituyentes R y/o mostrar polimorfismo. En consecuencia, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diastereoisoméricas, o en mezclas de las mismas. Los procedimientos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales iniciales. Cuando se preparan productos diastereoisoméricos o enantioméricos, pueden separarse mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante cristalización cromatográfica o fraccionada.

"Compuesto estable" y "estructura estable" se pretende que indique un compuesto que es lo suficientemente resistente como para sobrevivir a ser aislado en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y ser formulado en forma de un agente terapéutico eficaz. La presente invención se pretende que incluya compuestos estables.

- 5 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se pretende que incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos que se reivindican o una cantidad de un compuesto de la presente invención combinado con otros ingredientes activos eficaces para inhibir MIP-1 α o eficaces para tratar o prevenir trastornos inflamatorios.

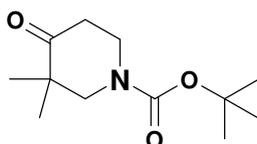
- 10 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, en particular en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir que se produzca el estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero muestra predisposición al estado de enfermedad pero todavía no se le ha diagnosticado que lo padezca; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado de enfermedad.

Síntesis

- 15 El compuesto de fórmula I se preparó como se muestra en el siguiente Ejemplo, esquema de reacción y descripciones del mismo, así como de los procedimientos relevantes de la bibliografía que pueda usar una persona experta en la técnica. A continuación aparecen reactivos y procedimientos ejemplares para estas reacciones.

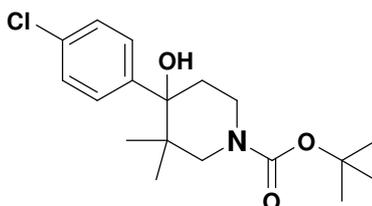
Ejemplo

Etapa 1: 3,3-Dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 20 Una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (52,47 g, 263 mmol) en THF (1000 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral) (22,12 g, 553 mmol) en 4 porciones iguales a 5 intervalos de minutos. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 45 minutos ("min."), y después se trató con la adición gota a gota de yodometano (41,2 ml, 658 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora ("h"), y después se llevó a temperatura ambiente ("ta"). Noventa minutos después de retirarla del baño de hielo, se observó un proceso exotérmico rápido (20-40 °C en 3 minutos) y desprendimiento vigoroso de gas. Se volvió a introducir en el baño de hielo y la mezcla se dejó agitar durante la noche mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con cloruro amónico saturado (200 ml) después se trató con agua suficiente para disolver las sales que habían precipitado. Las capas se separaron y la fase orgánica se concentró a vacío. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y este extracto se combinó con el residuo de la primera fase orgánica. La solución resultante se diluyó con 500 ml de acetato de etilo, y la mezcla se lavó 2 veces ("x") con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a vacío proporcionando un aceite viscoso que solidificó al reposar. La torta solidificada se disolvió en 100 ml de hexanos en ebullición, y la solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente a la que reposó toda la noche. Después de este tiempo, se recolectaron los cristales que habían precipitado, se enjuagaron con una pequeña cantidad de hexanos helados, y se secaron, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo (19,5 g, 86 mmol, 32,6 % de rendimiento). EM (ES+) = 172, 154.

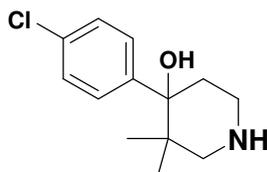
Etapa 2: 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de (\pm)-*terc*-butilo



- 40 Una solución de 4-bromoclorobenceno (136,6 g, 0,71 mol) en THF anhidro (1000 ml) se enfrió a -78 °C, y después se trató gota a gota con una solución 1,6 M de *n*-butil-litio en hexanos (466 ml, 0,75 mol) a una velocidad que mantenía la temperatura interna por debajo de -60 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1,5 horas, durante las cuales se observó un precipitado. La suspensión resultante se trató gota a gota con una solución de 3,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (73,7 g, 0,32 mol) en THF anhidro (400 ml) a una velocidad que mantenía la temperatura interna por debajo de -60 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas, durante las

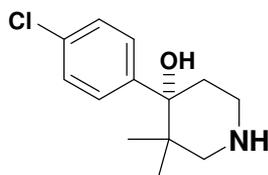
cuales se observó una solución clara. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro amónico saturado (300 ml) y la mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente. Las fases acuosa y orgánica se separaron y la fase orgánica se concentró a vacío proporcionando un residuo. La fase acuosa se extrajo 2 veces con acetato de etilo (300 ml). Los extractos combinados se añadieron al residuo de la fase orgánica original, y la mezcla resultante se diluyó a 1200 ml con acetato de etilo. La solución resultante se lavó 2 veces con agua (300 ml), una vez con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a vacío proporcionando un residuo. El residuo se digirió con hexanos en ebullición (300 ml), y la suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, los sólidos blancos se recolectaron por filtración, y se lavaron 2 veces con hexanos y después se secó al aire, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo (93,7 g, 85 % de rendimiento).

10 Etapa 3: (±)-4-(4-Clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol



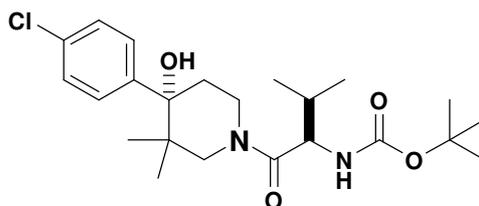
Una solución de 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de (±)-*tert*-butilo (93,7 g, 0,276 mol) en dioxano (100 ml) se trató con una solución 4 M de HCl en dioxano (275 ml, 1,1 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla se concentró a vacío, y después se concentró 3 veces a partir de cloruro de metileno (200 ml) para eliminar el HCl residual. El residuo resultante se agitó en NaOH 1 M (500 ml) y la suspensión resultante se extrajo 4 veces con 500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título (66,8 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido.

20 Etapa 4: (S)-4-(4-Clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol



Una suspensión de (±)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (175 g) y ácido L-tartárico (0,9 equiv) en MEK (3,22 l) se calentó a reflujo. Una vez a la temperatura prescrita, se añadió agua (100 ml) para lograr una solución. La solución resultante se calentó a reflujo durante 1 hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente a la que se agitó durante 48 horas. Después de este tiempo, la suspensión resultante se filtró y los sólidos recolectados se filtraron y los sólidos recolectados se secaron a vacío proporcionando 123,4 gramos de la sal del ácido tartárico. Este material se combinó con otra tanda de la misma escala y los sólidos combinados se suspendieron en MEK (2,55 l) y agua (0,25 l). La solución resultante se calentó a reflujo y se añadió más agua (0,2 l) para solubilizar la mezcla. La solución se calentó a reflujo durante 2 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente, a la que se agitó durante el fin de semana. A la conclusión de este periodo, los sólidos resultantes se recolectaron por filtración y se secaron proporcionando 219 g de la sal. La sal se fraccionó en dos porciones iguales. Cada porción se suspendió en agua (2L) y después se añadió NaOH al 50 % para precipitar la base libre de la piperidina. Después de filtrar y secar, se aislaron 126,3 g del compuesto del título (~72 % de rendimiento, >99 % de ee).

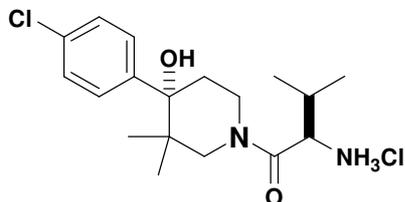
35 Etapa 5: (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



A un matraz de fondo redondo ("FR") de tres bocas y 3 l se añadió ácido (R)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (39,8 g, 183 mmol), CH₂Cl₂ (1,6 l), (S)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (40,0 g, 167 mmol), EDC (70,4 g, 367 mmol), y HOBt (56,2 g, 416 mmol). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añadió trietilamina (TEA, 93 ml, 668 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se lavó con Na₂CO₃ (3 veces 300 ml, observación: el primer lavado con Na₂CO₃, se filtró a vacío y el filtrado resultante

se volvió a extraer con CH_2Cl_2 , HCl 1N (300 ml 3 veces), agua (400 ml) y salmuera (300 ml). La solución resultante se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a un semisólido (106 g, el rendimiento teórico fue de 73,2 g). El semisólido se hizo reaccionar en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: (R)-2-Amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl

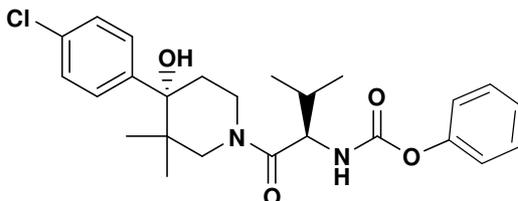


5

A un matraz de FR de 1000 ml se añadió (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (65 g, 148 mmol) y cloruro de hidrógeno (HCl 4 M en dioxano, 720 ml, 2880 mmol). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró proporcionando un gel. El gel se coevaporó con metanol (8x100 ml) y después con CH_2Cl_2 (7x100 ml) proporcionando un sólido (que inicialmente pesaba 57 g, sal HCl).

10

Etapa 7: (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de fenilo



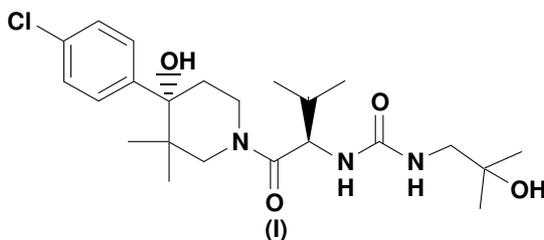
15

La síntesis del carbamato se realizó en dos matraces separados. Las cantidades que se describen en el presente documento son los totales que se usaron para realizar los experimentos en los dos matraces. Se mezcló (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (20 g, 53,3 mmol) y DIPEA (18,61 ml, 107 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) a temperatura ambiente agitando y después se añadió carbonocloridato de fenilo (6,71 ml, 53,3 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno gota a gota mediante un embudo de adición. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una hora. Después de este tiempo, se añadieron 0,2 equiv. adicionales de DIPEA seguidos de una solución de clorofornato de metilo en cloruro de metileno. Se separaron las fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera; se secó y después se evaporó proporcionando un aceite ámbar claro. Al aceite, con agitación a temperatura ambiente, se añadieron 25 ml de MeCN. Tras completar la adición, se formaron sólidos después de agitar durante 10 minutos. Se añadió éter (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Después de este tiempo, se añadió más éter (25 ml) y se continuó agitando durante 15 minutos. Cuando concluyó este periodo, los sólidos resultantes se recolectaron por filtración y después se enjuagaron con éter proporcionando 13 gramos del sólido en bruto que se usó sin purificación adicional. El filtrado se concentró proporcionando un residuo. El residuo se purificó sobre gel de sílice (9:1 a 3:1 a 1:1 hexanos/EtOAc a 100 % de EtOAc) proporcionando un 6,72 g adicionales de producto 6,72 g (rendimiento másico total 19,7 g, 81 % de rendimiento).

20

25

Etapa 8: Compuesto de fórmula I



35

En atmósfera de nitrógeno, se mezclaron (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de fenilo (16,0 g, 34,9 mmol), 1-amino-2-metilpropan-2-ol (3,42 g, 38,3 mmol) y DIPEA (6,70 ml, 38,3 mmol) agitando en MeCN (30 ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se calentó a reflujo, tiempo durante el cual la suspensión se volvió una solución incolora. Después de agitar a reflujo durante aproximadamente 20 minutos, precipitaron sólidos. Después de agitar a reflujo durante 1,5 h, se añadieron 20 ml de acetonitrilo y otro 0,1 equiv. de 1-amino-2-metilpropan-2-ol y DIPEA. La mezcla de reacción se agitó durante un 1,5 h más. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se retiró del calor y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

Mientras se enfriaba a temperatura ambiente, se añadió agua para precipitar el producto (~240 ml) y la suspensión fluida resultante se agitó toda la noche. Al concluir este periodo, los sólidos resultantes se recolectaron por filtración, se enjuagaron 2 veces con agua y después se secaron a vacío elevado durante 6 horas proporcionando 15,4 gramos de sólidos. Estos sólidos (y ~1 gramo adicional de lote piloto) se suspendieron en 50 ml de acetona a temperatura ambiente agitando, y después se añadió 3 veces el volumen de agua (150 ml). La suspensión fluida se agitó toda la noche. Después de este tiempo, los sólidos resultantes se recolectaron por filtración, se enjuagaron dos veces con agua y después se secaron durante 48 horas proporcionando 15,2 gramos del compuesto de fórmula I en forma de un sólido. RMN de ^1H (500 MHz, metanol- d_4 , rotamérica) δ ppm 7,47 (dd, $J=15,4$, 8,8 Hz, 4 H), 7,31 (dd, $J=8,5$, 5,2 Hz, 4 H), 4,71 (dd, $J=12,1$, 6,1 Hz, 2 H), 4,54 (ddd, $J=12,9$, 2,5, 2,2 Hz, 1 H), 3,98 - 4,08 (m, 2 H), 3,58 - 3,68 (m, 2 H), 3,48 (dd, $J=12,9$, 1,4 Hz, 1 H), 3,13 - 3,21 (m, 2 H), 3,06 - 3,14 (m, 4 H), 2,70 (td, $J=13,6$, 4,7 Hz, 1 H), 2,61 (td, $J=13,5$, 5,0 Hz, 1 H), 2,09 (dq, $J=13,2$, 6,6 Hz, 1 H), 1,95 (dq, $J=13,3$, 6,7 Hz, 1 H), 1,60 (ddd, $J=13,9$, 2,5, 2,3 Hz, 1 H), 1,51 (ddd, $J=14,2$, 2,6, 2,5 Hz, 1 H), 1,16 (s, 6 H), 1,14 (d, $J=1,7$ Hz, 6 H), 1,05 (d, $J=7,2$ Hz, 3 H), 0,98 (d, $J=7,2$ Hz, 3 H), 0,94 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 0,91 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 0,82 (s, 3 H), 0,81 (s, 3 H), 0,79 (s, 3 H), 0,75 (s, 3 H). RMN de ^{13}C (126 MHz, metanol- d_4) δ ppm 173,6, 173,3, 161,1, 160,8, 144,8, 144,6, 133,82(2 C, s), 130,2 (4 C, s), 128,3 (4 C, s), 76,0, 76,0, 71,7, 71,7, 55,9, 55,2, 55,1, 51,8 (2 C, s), 51,1, 43,0, 40,4, 39,9, 39,3, 34,8, 33,7, 33,1, 32,4, 27,2 (2 C, s), 27,1 (2 C, s), 23,1, 22,8, 21,4, 21,1, 20,3, 19,8, 17,9, 17,7, m/z: 454,2 $[\text{M}+]$.

Utilidad

En general, se ha demostrado que el compuesto de fórmula (I) es un modulador de la actividad de los receptores de quimiocinas. Al presentar actividad como modulador de la actividad de los receptores de quimiocinas, el compuesto de fórmula (I) se espera que sea útil en el tratamiento de enfermedades de seres humanos asociadas a quimiocinas y sus receptores cognados.

Características farmacológicas comparativas

Se presentan a continuación ensayos y datos comparativos de las características farmacológicas del Ejemplo I y compuestos encontrados en el documento US2007/0208056 A1 (correspondiente al documento WO 2007/092681).

Se ha comparado el compuesto de la presente invención (compuesto I) con otros compuestos que se ha encontrado que son inhibidores útiles de la actividad de CCR-1 y se ha encontrado que es especialmente ventajoso. Por ejemplo, en las Tablas 1 y 2 se muestra la sorprendente ventaja sobre estos compuestos.

Ensayo de unión de THP-1 al CCR1 humano

Para los estudios de competición por radioligandos, se combina una concentración final de 1×10^5 de células de leucemia monocíticas THP-1 con 100 μg de LS perlas WGA PS (Amersham, N $^\circ$ de Cat.: RPNQ 0260) en 40 μl de tampón de ensayo (RPMI 1640 sin rojo fenol, HEPES 50 mM, MgCl_2 5 mM, CaCl_2 1 mM, 0,1 % de BSA). La mezcla de células THP-1 y perlas se añadió a cada pocillo de una placa de ensayo de 384 pocillos (PerkinElmer, n. $^\circ$ de cat.:6007899) que contiene el compuesto de prueba en diluciones seriadas de factor 3, con concentraciones finales que varían desde 8 μM a 0,14 nM. Se añadió una concentración final de 0,1 nM de $[\text{}^{125}\text{I}]\text{-MIP-1}\alpha$ (PerkinElmer, n. $^\circ$ de cat. NEX298) en 20 μl tampón de ensayo a la reacción. Se añadió en exceso MIP-1 α no etiquetado a algunos pocillos para determinar uniones no específicas. Las placas de ensayo selladas se incubaron a temperatura ambiente durante 12 h y después se analizan mediante LEADseeker $^{\text{TM}}$.

Los datos de competición del compuesto de ensayo en un intervalo de concentraciones se representan en términos de inhibición porcentual de radioligando específicamente unido en ausencia de compuesto de prueba (porcentaje de la señal total). Después de corregir para descartar la unión no específica, se determinan los valores de CI_{50} . El valor de CI_{50} se define como la concentración de compuesto de prueba necesaria para reducir la unión específica de $[\text{}^{125}\text{I}]\text{-MIP-1}\alpha$ en un 50 % y se calcula usando la ecuación logística de cuatro parámetros para introducir los datos normalizados. Los valores de K_i se determinan aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff a los valores de CI_{50} , donde $K_i = \text{CI}_{50}/(1 + \text{concentración de ligando}/K_d)$. La K_d de $[\text{}^{125}\text{I}]\text{-MIP-1}\alpha$ en las células THP-1 es 0,1 nM. Cada experimento se realizó por duplicado.

Ensayo de pinzamiento local de hERG

Se usó el pinzamiento local de célula completa para medir directamente las corrientes de cola de hERG en células HEK-293 que expresan de forma estable la subunidad α del canal de potasio hERG clonado. Se calcularon los efectos de compuestos midiendo la inhibición de la corriente de cola máxima. Los experimentos se realizaron usando un tampón acuoso a pH de 7,4 a temperatura ambiente. En el tampón de ensayo no había presencia de proteínas. Las concentraciones de ensayo presentadas muestran unos niveles nominales de fármaco libre.

Ensayos de los canales de calcio tipo L y de sodio

Se usó el pinzamiento local de célula completa para medir directamente las corrientes de sodio de entrada en células HEK-293 que expresan el canal de sodio cardiaco humano, SCN5A. Tras alcanzar un efecto de estado estacionario en presencia del fármaco, se calculó la tasa de dependencia mediante estimulación a frecuencias de 1 Hz y 4 Hz. Los experimentos se realizaron usando un tampón acuoso a pH de 7,4 y a temperatura ambiente. No

hay presencia de proteínas en el tampón y las concentraciones presentadas muestran niveles nominales de fármaco libre. El artículo de ensayo se evaluó hasta 10 μM (tampón carente de proteínas). La tasa de dependencia de inhibición se calculó mediante estimulación a frecuencias de 1 Hz y 4 Hz.

5 Además del potencial por interacción con el canal de calcio de tipo L, se usó el pinzamiento local de célula completa para medir directamente las corrientes de calcio de entrada en células HEK-293 que expresan de forma estable el canal de calcio cardiaco humano clonado tipo L ($\alpha_1\text{C}$) y sus subunidades β . Se calcularon los efectos de compuestos midiendo la inhibición de la corriente máxima. Los experimentos se realizaron usando un tampón acuoso a pH de 7,4 y a temperatura ambiente. No hay presencia de proteínas en el tampón y las concentraciones presentadas muestran niveles nominales de fármaco libre.

10 **Electrocardiografía en conejos anestesiados**

El estudio de dosis-respuesta del compuesto de ensayo se llevó a cabo en conejos anestesiados para calcular el perfil electrofisiológico cardiaco establecido en los ensayos de canal iónico celular.

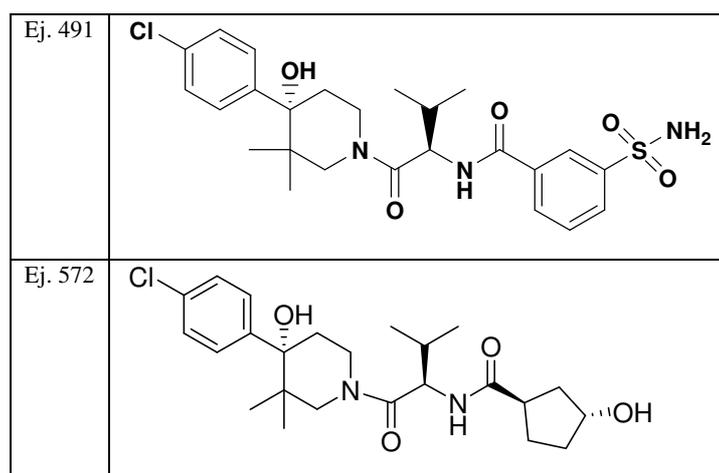
15 Los experimentos se realizaron en conejos macho con el pecho cerrado anestesiados con propofol-fentanilo. Se supervisaron y se registraron durante los estudios un electrocardiograma de superficie corporal y un electrograma del haz de His intracardiaco, usando un sistema PoNeMah y un sistema de registro electrofisiológico Prucka. El compuesto de ensayo se preparó el día del estudio en un vehículo de PEG400:etanol:agua (1:1:1) a una concentración de dosificación de 30 mg/ml. El compuesto de ensayo (n=3) o el vehículo (n=3) se administró de modo intravenoso durante 5 minutos mediante una bomba de infusión a dosis crecientes de 3, 10 y 30 mg/kg. El intervalo entre dosis fue de 10 minutos, permitiendo la infusión del agente de ensayo durante 5 minutos y un periodo de descanso de otros 5 minutos. Se tomaron muestras de sangre en la línea base (infusión prefarmacológica) e inmediatamente al final de cada infusión. Para la dosis de 30 mg/kg se tomaron muestras de sangre adicionales a 10, 20 y 30 minutos tras concluir la infusión.

25 Se promediaron el intervalo PR, la duración del QRS y el intervalo QT desde un minuto de periodo de registro del ECG en el momento de la toma de muestra de sangre. El intervalo QT se corrigió por los efectos del ritmo cardiaco usando las fórmulas de Fridericia (QTcf) y de Van der Water (QTcv). Los intervalos AH y HV, que representan la conducción nodular A-V y la conducción His-Purkinje, respectivamente, se calcularon mediante mediciones manuales del electrograma del haz de His. Los datos se expresaron como cambios porcentuales desde la línea base prefarmacológica (media \pm SEM) para los intervalos PR, QRS, AH y HV, así como los cambios de delta desde la línea base de la infusión prefarmacológica (media \pm SEM) para los intervalos QTc. Los cambios $\geq 10\%$ en los intervalos PR, QRS y AH, y 20% en el intervalo HV, así como $> 10\text{ ms}$ en el intervalo QTc se consideran significativos sobre la base de la experiencia con el modelo.

35 Tal como se muestra a continuación en la Tabla 1, los datos *in vivo* demuestran el mejor perfil de seguridad del compuesto I. En particular, mientras mostraba una menor K_i *in vitro* en comparación con los otros compuestos, el compuesto I tenía también un nivel sin efecto observable (NOEL) en el conejo de 10 mg/kg. Aunque el compuesto del Ejemplo 491 tenía un NOEL similar, presentaba una prolongación del QT superior, así como una fracción de fármaco libre en circulación inferior con relación al compuesto I.

Tabla 1: Perfil de seguridad cardiovascular *in vitro* e *in vivo*

Efecto EP <i>in vitro</i>	Compuesto I	EJ N.º 491*	EJ N.º 572*
Ki del CCR1 (nM)	0,7	2,1	1,5
hERG, % inh a 30 µM	29 %	27 %	32 %
Na, % inh	12 % a 10 µM	13 % a 10 µM	25 % a 10 µM
Ca, % inh	29 % a 30 µM	22 % a 10 µM	19 % a 30 µM
Humano de unión a proteína	81 % (conejo 87 %)	95 % (conejo 94 %)	84 % (conejo 87 %)
In Vivo EP Effect			
QTcf, delta	12 ms	17 ms	22 ms
Dosis de efecto QT	30 mg/kg	30 mg/kg	10 mg/kg
Cmax: Fármaco total/Fármaco libre	202/26 µM	138,5/5,5 µM	48,6/6,3 µM
Dosis NOEL, Cmax: Fármaco total/Fármaco libre	10 mg/kg 65,2/8,5 µM	10 mg/kg 77/3,1 µM	No identificado <10 mg/kg <48,6/6,3 µM
(*)- Ejemplos del documento US2007/0208056, tal como se muestran a continuación:			



Ensayo de transactivación del PXR

- 5 El medio de cultivo celular usado es DMEM. Se adquirió de GIBCO/Invitrogen (Carlsbad, CA) lipofectamina 2000, PBS, suero bovino fetal inactivado térmicamente (FBS), tripsina-EDTA (0,25 %) y penicilina-estreptomycin. Se adquirió de Hyclone (Logan, UT) suero bovino fetal tratado con carbón activo/dextrano. De ATTCC (Manassas, VA) se obtuvieron células de HepG2. Se generó PXR-pcDNA3 humano e indicador de luciferasa que contenía promotor de CYP3A4, CYP3A-Luc, en Bristol-Myers Squibb. Se adquirieron placas blancas de superficie de cultivo tisular (CT)

de 384 pocillos de Perkin Elmer (Boston, MA). Se adquirió sustrato de luciferasa (Steady-glo) de Promega (Madison, WI). Los compuestos de control, rifampicina, mifepristona y sufinpirazona, se adquirieron de Sigma (St.Louis, MO)

5 El cultivo de células de HepG2 se realiza en matraces T175 usando DMEM que contiene un 10 % de FBS. La mezcla de transfección contiene 1 µg/ml de ADN de plásmido PXR-pcDNA3, 20 µg/ml de ADN de plásmido Cyp3A-Luc, 90 µl/ml de Lipofectamina 2000 y medio carente de suero. Después de incubar a temperatura ambiente durante 20 minutos, la mezcla de transfección (1 ml por matraz) se aplica a las células en medio fresco (20 ml por matraz) y se incuban los matraces a 37 °C (5 % de CO₂) durante toda la noche.

10 Se lavan las células de cada matraz con PBS, se añaden 2 ml de tripsina-EDTA (0,25 %) y se incuban durante cinco minutos a 37 °C, 5 % de CO₂. Los matraces se golpean con los dedos vigorosamente para descomponer los agregados celulares. Después de la adición de 8 ml de DMEM que contenía un 5 % de FBS tratado con carbón activo/dextrano, se transfiere la mezcla completa a tubos cónicos. Las células se centrifugan después a 1000 rpm durante 5 minutos. Los sedimentos celulares se resuspenden a una concentración final de aproximadamente $\sim 7 \times 10^6$ células/ml en medio congelado (DMEM que contiene un 20 % de suero y un 10 % de DMSO). La suspensión celular se divide en partes alícuotas en tubos de polipropileno de 15 ml, 5 ml por tubo. Las células se congelan lentamente situándolas en un contenedor aislado con poliestireno extruido a -80 °C durante toda la noche. Los viales se transfieren a un congelador ultrarío (-140 °C) después de 24 horas de almacenamiento a largo plazo.

20 Los viales de células crioconservadas se descongelan rápidamente en un baño de agua caliente durante cinco minutos. Las células se reúnen y se diluyen a 50 ml en un vial cónico de 50 ml. Las células descongeladas se centrifugan a 1500 rpm durante 5 minutos para recoger las células y desechar el sobrenadante. Las células se resuspenden después en Medio II (DMEM que contiene 5 % de FBS tratado con carbón activo/dextrano, 1 % de penicilina-estreptomina, aminoácidos no esenciales 100 µM, piruvato de sodio 1mM y L-glutamina 2 mM) fresco, se hace el recuento usando un contador de células Guava y se diluye a $1,6 \times 10^5$ células/ml en el mismo medio.

25 Se añaden cincuenta microlitros de la mezcla de células a los pocillos de las columnas 1 a 23 de las placas blancas tratadas de cultivo tisular de 384 pocillos conteniendo 0,25 µl de compuesto de ensayo disueltos en DMSO al 100 %. Se añaden cincuenta microlitros de Medio II a los pocillos de la columna 24. Las placas se incuban a 37 °C, 5 % de CO₂, durante 24 horas, después se añaden a cada pocillo 5 µl de reactivo Alamar azul (Trek Diagnostics, N° Cat 00-100). Las placas se incuban después durante dos horas adicionales a 37 °C, 5 % de CO₂, y después una hora a temperatura ambiente. Se lee la fluorescencia a Ex525/Em598. Después de medir la fluorescencia, se añaden 25 µl de sustrato de luciferasa (Steady-Glo, Promega) a cada pocillo. Las placas se incuban durante quince minutos a temperatura ambiente, después de los cuales se lee la luminiscencia en un lector de placa PheraStar (BMG Labtech).

30 Rifampicina (10 µM), un agonista bien conocido del PXR, se incluye en cada placa como patrón interno y control positivo. Los datos se expresan después como control porcentual (% de CTRL), donde la señal de control es la señal de rifampicina 10 µM y la señal del blanco es la del vehículo DMSO.

35 **% de CTRL = ((Señal del compuesto – Señal del blanco)/(Señal del control-Señal del blanco)) * 100**

40 Los compuestos se analizan a diez concentraciones (2,5 nM – 50 µM, dilución en serie 1:3). Los resultados del ensayo se muestran como CE₅₀, la concentración del compuesto a la cual se observa el 50 % de la respuesta máxima, y como YMAXOBS, la respuesta máxima (el CTRL porcentual más alto), observado para ese compuesto. La CE₅₀ se define como la concentración correspondiente a la mitad de la respuesta máxima derivada de la curva ajustada de 20 puntos tal como se determina usando un modelo de regresión logística de cuatro parámetros. Adicionalmente, los compuestos pueden también presentarse como CE₂₀ y CE₆₀.

Análisis de datos del ensayo de citotoxicidad de HepG2

45 Los compuestos se analizan a diez concentraciones (2,5 nM – 50 µM, dilución en serie 1:3). Los resultados del ensayo se muestran como CI₅₀, que se define como la concentración correspondiente al 50 % de inhibición tal como se deriva de la curva ajustada de 20 puntos determinada usando un modelo de regresión logística de cuatro parámetros.

Ensayos de metabolismo *in vitro*

Condiciones de ensayo A:

50 El compuesto de ensayo se recibe en forma de una solución madre 3,5 mM en DMSO al 100 %. El compuesto se diluye para crear una solución de acetonitrilo (ACN) 50 µM que contiene un 1,4 % de DMSO, la cual se usa después como solución madre 100x para incubación con microsomas. Cada compuesto se analiza por duplicado separadamente en cada una de las tres especies en la serie de ensayos estabilidad metabólica-humano, rata y ratón o como especies individuales en las series de estabilidad metabólica-perro o estabilidad metabólica-mono. El compuesto, NADPH y las soluciones de microsomas hepáticos se combinan para la incubación en tres etapas:

55 Se precalientan a 37 °C 152 µl de suspensión de microsomas hepáticos, concentración de proteína de 1,1 mg/ml en

ES 2 447 740 T3

NaPi 100 mM, pH de 7,4, tampón de MgCl₂ 6,6 Mm.

1) Se añaden 1,7 µl de 50 µl de compuesto (98,6 % ACN, 1,4 % DMSO) al mismo tubo y se preincuban a 37 °C durante 5 minutos.

5 2) La reacción se inicia con la adición de 17 µl de solución precalentada de NADPH 10 mM en Na Pi 100 mM, pH de 7,4.

10 3) Los componentes de reacción se mezclan bien e inmediatamente se transfieren 75 µl a 150 µl de la solución de desactivación/parada (punto temporal cero, T₀). Las reacciones se incuban a 37 °C durante 10 minutos y después se transfiere una parte alícuota adicional de 75 µl en 150 µl de la solución de inactivación. Se usa acetonitrilo que contiene DMN 100 µM (un estándar UV para control de calidad de inyección) como solución de inactivación para terminar las reacciones metabólicas.

15 4) Las mezclas inactivadas se centrifugan a 1500 rpm (~500 X g) en una centrífuga Allegra X-12, con rotor SX4750 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) durante quince minutos para sedimentar los microsomas desnaturalizados. Se transfiere después un volumen de 90 µl de extracto de sobrenadante, que contiene la mezcla del compuesto progenitor y sus metabolitos, a una placa separada de 96 pocillos para análisis UV-CL/ES-ES para determinar el tanto por ciento de compuesto progenitor que permanece en la mezcla.

5)

Ensayo de estabilidad metabólica – Componentes de reacción	
Componentes de reacción	Concentración final en el ensayo de estabilidad metabólica
Compuesto (Sustrato)	0,5 µM
Tampón NaPi , pH 7.4	100 mM
DMSO	0,014 %
Acetonitrilo	0,986 %
Microsomas (humano, rata, ratón) (BD/Ensayo genético)	1 mg/ml de proteína
NADPH	1,0 mM
MgCl ₂	6,66 mM
37° C Tiempo de incubación	0 minutos y 10 minutos
Solución de inactivación/parada (ACN+DMN 100 µM)	150 µl
Muestra de reacción	75 µl
Sedimentación de microsomas desnaturalizados	15 minutos
Análisis UV-CL/EM de sobrenadante	0,17 µM

Condiciones de ensayo B:

20 El compuesto de ensayo se recibe como una solución 20 mM en DMSO. El compuesto se diluye para crear una solución de acetonitrilo (ACN) 300 µM que contiene un 1,5 % de DMSO, la cual se usa después como una solución madre 100x para incubación con microsomas. Cada compuesto se analiza por duplicado separadamente en cada una de las tres especies en la serie de ensayos estabilidad metabólica-humano, rata y ratón o como especies individuales en las series de estabilidad metabólica-perro o estabilidad metabólica-mono. El compuesto, NADPH y las soluciones de microsomas hepáticos se combinan para la incubación en tres etapas:

25 1) Se precalientan a 37 °C 450 µl de suspensión de microsomas hepáticos, concentración de proteína de 1 mg/ml en NaPi 100 mM, pH de 7,4, tampón de MgCl₂ 6,6 Mm.

2) Se añaden al mismo tubo 5 µl de compuesto (98,5 % de CAN, 1,5 % de DMSO) 300 µM.

3) La reacción se inicia con la adición de 50 µl de solución precalentada 5mM de NADPH en NaPi 5mM, pH de 7,4.

Los componentes de reacción se mezclan bien y se separan 150 µl como solución de inactivación/parada para el punto temporal minuto cero. Las reacciones se incuban a 37 °C durante 10 minutos y después se separan 150 µl adicionales de la incubación. Las partes alícuotas separadas se combinan con 300 µl de ACN que contiene 100 µl de DMN en forma de un estándar UV para la detección.

Componentes de reacción	Concentración final en el ensayo de estabilidad metabólica
Compuesto (Sustrato)	3 µM
Tampón NaPi , pH 7.4	100 mM
DMSO	0,015 %
ACN	0,985 %
Microsomas (humano, rata, ratón) (BD/Ensayo genético)	1 mg/ml de proteína
NADPH	0,5 mM
MgCl ₂	6,66 mM
37° C Tiempo de incubación	0 minutos y 10 minutos
Solución de inactivación/parada (ACN+DMN 100 µM)	300 µl
Muestra de reacción	150 µl
Sedimentación de microsomas desnaturalizados	15 minutos
Análisis UV-CL/EM de sobrenadante	1,0 µM

5

Las mezclas inactivadas se centrifugan a 1500 rpm (~500 X g) en una centrífuga Allegra X-12, con rotor SX4750 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) durante quince minutos para sedimentar los microsomas desnaturalizados. Se transfiere después un volumen de 110 µl de extracto de sobrenadante, que contiene la mezcla del compuesto progenitor y sus metabolitos, a una placa separada de 96 pocillos para análisis UV-CL/ES-ES para determinar el tanto por ciento de compuesto progenitor que permanece en la mezcla.

10

Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto I puede también desactivarse positivamente a través de dos parámetros críticos, la transactivación del PXR y la estabilidad de microsomas hepáticos humanos.

La transactivación del PXR predice las interacciones potenciales fármaco-fármaco. Si un compuesto activa este receptor, otros fármacos pueden ser metabolizados más rápidamente que lo normal conduciendo a una disminución de los niveles de fármaco y a una reducción de la eficacia. Esto es claramente una característica no deseada en un compuesto que se pretende desarrollar.

15

El examen *in vitro* indica que el compuesto I no es un activador significativo de este receptor respecto a todos menos a uno de los compuestos enumerados.

Finalmente, los compuestos se analizaron mediante un ensayo de estabilidad de microsomas hepáticos humanos, el cual es un buen vaticinador de la eliminación *in vivo* de un compuesto. Para fines de desarrollo, los compuestos con menos de un 70 % se desecharon a partir de consideraciones adicionales.

20

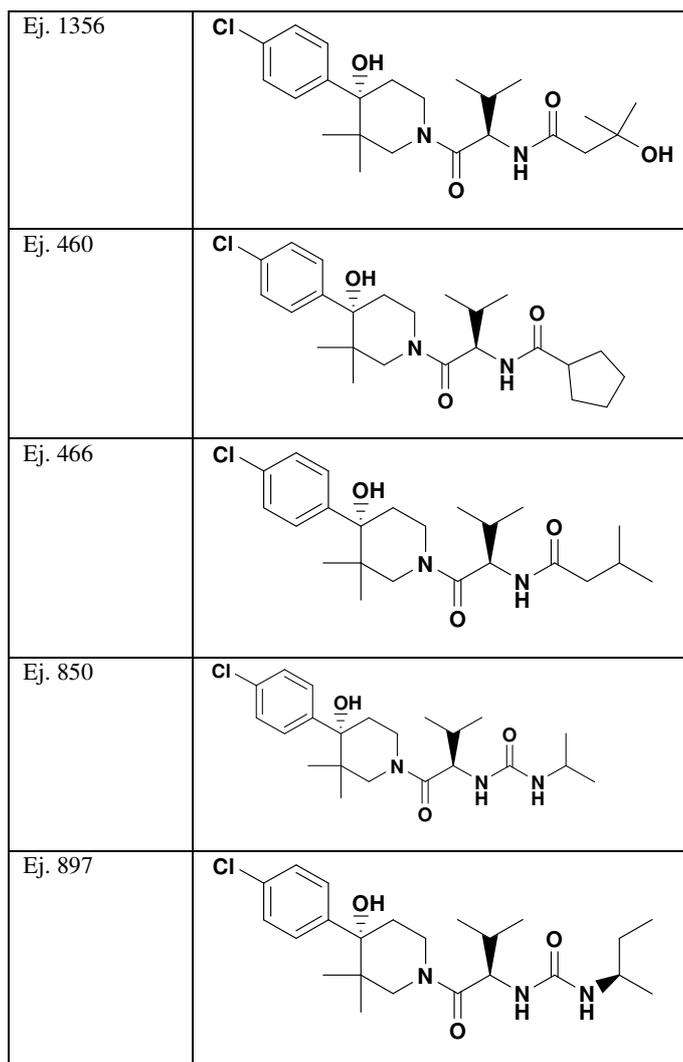
Así, la combinación de riesgo bajo de transactivación del PXR, junto con el 100 % de compuesto restante en el ensayo de metabolismo de microsomas hepáticos humanos, muestra que ese compuesto I tiene mejores características farmacológicas cuando se compara con otros antagonista de CCR-1 conocidos y estructuralmente similares.

25

Tabla 2: Estabilidad metabólica y potencial de inducción de PXR/Cyp 3A4 – *in vitro*:

Ejemplo N.º*	K _i de CCR1 (nM)	CE ₅₀ de PXR(μM)	Metabolismo microsómico hepático humano % restante (condiciones de ensayo)
Compuesto I	0,7	>25	100 % (B)
N.º 1356	3,7	1,83	100 % (A)/ 100 % (B)
N.º 1083	2,6	1,9 (CE ₂₀)	13 % (A)
N.º 460	0,7	0,53	47 % (A)/ 16 % (B)
N.º 466	2,6	1,12 (CE ₆₀)	67 % (A)/ 33 % (B)
N.º 850	0,5	10,2 (CE ₆₀)	99 % (A)
N.º 897	2,1	>50 (CE ₆₀)	59 % (A)

(*)- Ejemplos del documento US2007/0208056, tal como se muestran a continuación:



Los receptores de quimiocinas de mamífero proporcionan una diana para interferir o promover la función de las células inmunitarias en un mamífero, tal como un ser humano. Los compuestos que inhiben o promueven la función de los receptores de quimiocinas son particularmente útiles para modular la función de las células inmunitarias para fines terapéuticos.

- 5 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) que se cree que es útil en la prevención y/o tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosos e inmunorreguladores, que incluyen asma y enfermedades alérgicas, infección por microbios patógenos (que, por definición, incluyen virus), así como patologías autoinmunitarias como por ejemplo artritis reumatoide y arterosclerosis.
- 10 Por ejemplo, el presente compuesto que inhibe una o más funciones de un receptor de quimiocina de mamífero (por ejemplo, un receptor de quimiocina humano) puede administrarse para inhibir (es decir reducir o prevenir) la inflamación o una enfermedad infecciosa. Como resultado, se inhibe uno o más procesos inflamatorios, como por ejemplo migración, adhesión y quimiotaxia de leucocitos, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o liberación de mediadores inflamatorios.
- 15 De forma similar, el presente compuesto que promueve una o más funciones del receptor de quimiocina de mamífero (por ejemplo, una quimiocina humana) se administra para estimular (inducir o potenciar) una respuesta inmunitaria o inflamatoria, como por ejemplo migración, adhesión y quimiotaxia de leucocitos, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o liberación de mediadores inflamatorios, que resulta en la estimulación beneficiosa de procesos inflamatorios. Por ejemplo, pueden reclutarse eosinófilos para combatir infecciones parasitarias.
- 20 Además, también puede contemplarse el tratamiento de las anteriores enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias para el presente compuesto que promueve una o más funciones del receptor de quimiocina de mamífero si se contempla la administración de compuesto suficiente para provocar la pérdida de la expresión del receptor en células mediante la inducción de la internalización del receptor de quimiocinas o la administración de compuesto de forma que provoque la migración celular en una dirección errónea.
- 25 Además de los primates, tales como los seres humanos, puede tratarse a una diversidad de otros mamíferos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse especies de mamíferos que incluyen, pero sin limitación, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otros bóvidos, óvidos, equinos, caninos, felinos, roedores o ratones. Sin embargo, el procedimiento también puede practicarse en otras especies, tales como especies de aves. El sujeto tratado en los procedimientos anteriores es un mamífero, hombre o
- 30 mujer, en el que se desea modular la actividad de los receptores de quimiocinas. "Modulación" tal como se usa en el presente documento se pretende que englobe antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

Las enfermedades o afecciones de seres humanos u otras especies que pueden tratarse con inhibidores de la función de los receptores de quimiocinas, incluyen, pero sin limitación: enfermedades y afecciones inflamatorias o alérgicas, que incluyen enfermedades alérgicas respiratorias como por ejemplo asma, rinitis alérgica, enfermedades

35 de hipersensibilidad pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad, celulitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Well), neumonías eosinofílicas (por ejemplo, síndrome de Loeffler, neumonía eosinofílica crónica), fasciitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o ILD asociada a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis);

40 respuestas de anafilaxia o hipersensibilidad sistémicas, alergias a fármacos (por ejemplo, a penicilina, cefalosporinas), síndrome de fibromialgia eosinofílica debida a la ingestión de triptófano contaminado, alergias a picaduras de mosquitos; enfermedades autoinmunitarias, como por ejemplo artritis reumatoide, artritis sorriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, diabetes de inicio en la pubertad; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Behcet; rechazo de injerto (por ejemplo, en el transplante), que incluye

45 rechazo de aloinjertos o enfermedad de injerto contra huésped; enfermedades inflamatorias intestinales, como por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; escleroderma; soriasis (que incluye soriasis mediada por linfocitos T) y dermatosis inflamatoria como por ejemplo dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto alérgico, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrosante, cutánea y por hipersensibilidad); miositis eosinofílica, fasciitis eosinofílica; cánceres con infiltración leucocitaria de la piel o los

50 órganos. Pueden tratarse otras enfermedades o afecciones en las que deben inhibirse las respuestas inflamatorias indeseables, que incluyen, pero sin limitación, lesión por reperusión, arterosclerosis, ciertas enfermedades malignas hematológicas, toxicidad inducida por citocinas (por ejemplo, choque séptico, choque endotóxico), polimiositis, dermatomiositis. Las enfermedades o afecciones infecciosas de seres humanos u otras especies que pueden tratarse con inhibidores de la función de los receptores de quimiocinas, incluyen, pero sin limitación, VIH.

55 Las enfermedades o afecciones de de seres humanos u otras especies que pueden tratarse con inhibidores de la función de los receptores de quimiocinas, incluyen, pero sin limitación: inmunosupresión, como por ejemplo la de individuos con síndromes de inmunodeficiencia como por ejemplo SIDA u otras infecciones víricas, individuos que están sometidos a radioterapia, quimioterapia, terapia para una enfermedad autoinmunitaria o farmacoterapia (por ejemplo, terapia con corticosteroides), que provoca inmunosupresión; inmunosupresión debida a déficits

60 congénitos de la función de los receptores u otras causas; y enfermedades infecciosas, como por ejemplo enfermedades parasitarias, que incluyen, pero sin limitación infecciones por helmintos, como por ejemplo nemátodos

(gusanos redondos); (tricuriasis, enterobiasis, ascariasis, anquilostoma, estrongiloidiasis, triquinosis, filariasis); tremátodos (platijas) (esquistosomiasis, clonorquiasis), céstodos (gusanos planos) (*Echinococcus*, *Taeniasis saginata*, *Cysticercosis*); gusanos viscerales, migrañas por larvas viscerales (por ejemplo, *Toxocara*), gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, *Anisaki sp.*, *Phocanema sp.*), migrañas por larvas cutáneas (*Ancylostoma braziliense*, *Ancilostoma caninum*). Los compuestos de la presente invención son por consiguiente útiles en la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosos e inmunorreguladores.

Además, el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias mencionadas anteriormente también puede contemplarse para los promotores de la función de receptores de quimiocinas si se contempla la administración de suficiente compuesto para provocar la pérdida de la expresión de los receptores en células al inducir la internalización de los receptores de quimiocinas o por la administración del compuesto de forma que provoque la migración celular en una dirección errónea.

En otro aspecto, la presente invención puede usarse para evaluar los agonistas o antagonistas específicos putativos de un receptor acoplado a proteína G. La presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) en la preparación y ejecución de ensayos de cribado para compuestos que modulan la actividad de los receptores de quimiocinas. Además, el compuesto de la presente invención es útil para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos a los receptores de quimiocinas, por ejemplo, mediante inhibición competitiva o como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto de actividad desconocida. A la hora de desarrollar nuevos ensayos o protocolos, podría usarse el compuesto de acuerdo con la presente invención para analizar su eficacia. Específicamente, dicho compuesto puede proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para usar en investigación farmacéutica sobre las enfermedades mencionadas anteriormente. El compuesto de la presente invención también es útil para evaluar moduladores específicos putativos de los receptores de quimiocinas. Además, podría utilizarse el compuesto de la presente invención para examinar la especificidad de los receptores acoplados a proteína G que no se cree que sean receptores de quimiocinas, o bien sirviendo de ejemplos de compuestos que no se unen o como variantes estructurales de los compuestos activos en estos receptores que pueden ayudar a definir sitios de interacción específicos.

El compuesto de fórmula (I) se usa para tratar o prevenir trastornos que se seleccionan de artritis reumatoide, artrosis, choque séptico, arterosclerosis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, choque hemodinámico, síndrome septicémico, lesión por reperfusión postisquémica, malaria, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias intestinales, infección por micobacterias, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades fibróticas, caquexia, rechazo de injertos, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias de la piel, esclerosis múltiple, lesión por radiación, lesión alveolar por hiperoxia, VIH, demencia por VIH, diabetes mellitus no insulino dependiente, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, fibrosis pulmonar idiopática, penfigoide ampollar, infecciones parasitarias por helmintos, colitis alérgica, eczema, conjuntivitis, trasplante, eosinofilia familiar, celulitis eosinofílica, neumonías eosinofílicas, fasciitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, eosinofílica inducida por fármacos, fibrosis quística, síndrome de Churg-Strauss, linfoma, enfermedad de Hodgkin, carcinoma de colon, síndrome de Felty, sarcoidosis, uveitis, Alzheimer, glomerulonefritis y lupus eritematoso sistémico.

En otro aspecto, el compuesto de fórmula (I) se usa para tratar o prevenir trastornos inflamatorios que se seleccionan de artritis reumatoide, artrosis, arterosclerosis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias intestinales, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias cutáneas.

En otro aspecto, el compuesto se usa para tratar o prevenir trastornos inflamatorios que se seleccionan de artritis reumatoide, artrosis, arterosclerosis, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias intestinales y esclerosis múltiple.

La politerapia para prevenir y tratar trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosos e inmunorreguladores, que incluyen asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunitarias como por ejemplo artritis reumatoide y arterosclerosis, y las patologías que se indican anteriormente se ilustra por la combinación del compuesto de la presente invención y otros compuestos que son conocidos por tener dichas utilidades. Por ejemplo, en el tratamiento o prevención de inflamación, el presente compuesto puede usarse junto con un agente antiinflamatorio o analgésico como por ejemplo un agonista opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucina, como por ejemplo un inhibidor de interleucina-1, un inhibidor del factor de necrosis tumoral, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de fosfodiesterasa, o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo con un compuesto tal como paracetamol, aspirina, codeína, fentainilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac, interferón alfa y similares. De forma similar, el presente compuesto puede administrarse con un analgésico, un potenciador como por ejemplo cafeína, un antagonista de H₂, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestivo como por ejemplo fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levodesoxi-efedrina; y antitusivo como por ejemplo codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dexametorfano; un diurético; y una antihistamina sedante o no sedante. Del mismo modo, el compuesto de fórmula (I) puede usarse combinado con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevencción/supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que es útil el compuesto de la

presente invención. Tales otros fármacos pueden administrarse por la vía y en la cantidad en la que se usen habitualmente, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de fórmula (I) se usa de forma simultánea con otro u otros fármacos, puede usarse una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de fórmula (I). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen otro u otros ingredientes activos, además del compuesto de fórmula (I).

Los ejemplos de otros principios activos que pueden combinarse con el compuesto de la presente invención, administrados de forma separada o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero sin limitación: (a) antagonistas de integrinas como por ejemplo los de las selectinas, ICAM y VLA-4; (b) esteroides como por ejemplo beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona, y hidrocortisona; (c) inmunosupresores como por ejemplo ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y otros inmunosupresores de tipo FK-506; (d) antihistaminas (antagonistas de histamina H1) como por ejemplo bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripeleennamina, hidroxizina, metildilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos como por ejemplo agonistas de β_2 (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuteral, bitolterol, y pirbuterol), teofilina, cromolín sodio, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-102,203), inhibidores de la síntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como por ejemplo derivados de ácido propiónico (alminoprofeno, benxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclozico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina, y zomepirac), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y las pirazonas (apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (g) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2); (h) inhibidores de fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas; (j) agentes reductores de colesterol como por ejemplo inhibidores de HMG-COA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrato y benzafibrato), y probucol; (k) agentes antidiabéticos como por ejemplo insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de α -glucosidasa (acarbosa) y glitazonas (troglitazona y pioglitazona); (l) preparaciones de interferones (interferón alfa-2a, interferón-2B, interferón alfa-N3, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma-1b); (m) compuestos antivirales como por ejemplo efavirenz, nevirapina, indinavir, ganciclovir, lamivudina, famciclovir, y zalcitabina; (n) otros compuestos como por ejemplo ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo, anti-metabolitos como por ejemplo azatioprina y 6-mercaptopurina, y agentes quimioterapéuticos anticancerosos citotóxicos. La relación en peso entre el compuesto de fórmula (I) y el segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente.

De forma general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula (I) se combina con un AINE, la proporción en peso entre el compuesto de la presente invención y el AINE generalmente variará desde aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, o de forma alternativa desde aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones del compuesto de fórmula (I) y otros principios activos de forma general también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debería usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

El compuesto se administra a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se quiere decir una cantidad del compuesto de fórmula I que, cuando se administra sola o combinada con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para prevenir o mejorar la condición de enfermedad tromboembólica o la progresión de la enfermedad.

50 **Dosificación y formulación**

El compuesto de la presente invención puede administrarse en formas farmacéuticas orales, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación mantenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También puede administrarse en forma intravenosa (embolada o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas usando formas farmacéuticas notorias para las personas de experiencia ordinaria en la técnica farmacéutica. Puede administrarse solo, pero generalmente se administrará con un vehículo farmacéutico que se selecciona basándose en la vía de administración que se elija y la práctica farmacéutica estándar.

El régimen de dosificación para el compuesto de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, estado médico y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y

hepática del paciente, y el efecto que se desee. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz de fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del trastorno tromboembólico.

5 A modo de guía general, la dosis oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 y 1000 mg/kg de peso corporal, o entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal al día, o de forma alternativa entre aproximadamente 0,1 y 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis variarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. El compuesto de la presente invención puede administrarse en una única toma diaria o la dosis diaria total puede administrarse en tomas separadas dos, tres o cuatro veces al día.

10 El compuesto de la presente invención puede administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis, por supuesto, será continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

15 El compuesto habitualmente se administra mezclado con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados colectivamente en el presente documento vehículos farmacéuticos) que se seleccionan de forma adecuada con respecto a la forma de administración que se pretenda, es decir, comprimidos de administración oral, cápsulas, elixires, jarabes y similares y que sean coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

20 Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, inerte tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral pueden combinarse con cualquier vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable inerte tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto, o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes que se usan en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, y similares.

30 El compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de sistemas de administración en liposomas, tales como vesículas unilaminares, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

35 El compuesto de la presente invención también puede acoplarse con polímeros solubles como vehículos para fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, o poli(óxido de etileno)polilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables de utilidad para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos, y copolímeros de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

40 Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos de principio activo por monodosis. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo habitualmente estará presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5-95 % en peso basándose en el peso total de la composición.

45 Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Pueden usarse diluyentes similares para formar comprimidos por compresión. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse en forma de productos de liberación mantenida para que proporcionen una liberación continua de medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos formados por compresión pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o con recubrimiento 50 gastrorresistente para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y aromas para aumentar la aceptación por parte del paciente.

55 En general, el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral pueden contener una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si fuera necesario, sustancias tamponadoras. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, ya sean solos o combinados, son agentes estabilizantes

adecuados. También se usa ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propilparabeno y clorobutanol.

Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, una referencia estándar en este campo.

- 5 Las formas farmacéuticas representativas de utilidad para la administración de los compuestos de la presente invención pueden ilustrarse de la forma siguiente:

Cápsulas

10 Puede prepararse un gran número de cápsulas unitarias cargando cápsulas de gelatina dura de dos piezas, cada una con 100 miligramos de principio activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

15 Puede prepararse una mezcla de principio activo en un aceite digerible, como por ejemplo aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, e inyectarse mediante una bomba de desplazamiento positivo en gelatina formando cápsulas de gelatina blandas que contengan 100 miligramos del principio activo. Las cápsulas deberían lavarse y secarse.

Comprimidos

20 Los comprimidos pueden prepararse por procedimientos convencionales, de forma que la unidad monodosis sea de 100 miligramos de principio activo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos apropiados para hacerlos más apetecibles o para retrasar la absorción.

Inyectable

Puede prepararse una composición parenteral adecuada para la administración por inyección agitando 1,5 % en peso de principio activo en 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La solución debería hacerse isotónica con cloruro sódico y esterilizarse.

Suspensión

Puede prepararse una suspensión acuosa para la administración oral, de forma que cada 5 ml contengan 100 mg de principio activo finamente fraccionado, 200 mg de carboximetilcelulosa sódica, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P. y 0,025 ml de vainillina.

30 Cuando el compuesto de la presente invención se combina con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosis diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 100 miligramos del compuesto de fórmula I y de aproximadamente 1 a aproximadamente 7,5 miligramos del segundo anticoagulante por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma farmacéutica en comprimido, el compuesto de la presente invención generalmente puede presentarse en una cantidad de aproximadamente 5 a 10 miligramos por monodosis, y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a 5 miligramos por monodosis.

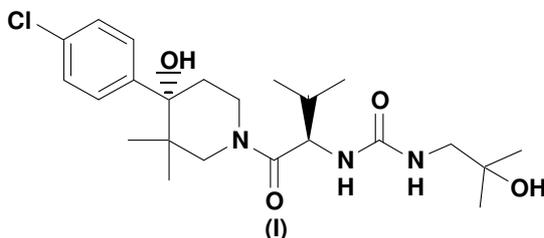
35 Cuando dos o más de los segundos agentes terapéuticos anteriores se administran con el compuesto de Fórmula I, genéricamente la cantidad de cada componente en una dosis diaria típica y en una forma farmacéutica típica puede reducirse con respecto a la dosis habitual del agente cuando se administra solo, a la vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran combinados. En particular cuando se administra en forma de una monodosis única, existe la posibilidad de una interacción química entre los principios activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de Fórmula I y un segundo agente terapéutico se combinan en una única monodosis, se formulan de tal forma que aunque los principios activos se combinen en una monodosis única, se minimice el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduzca). Por ejemplo, un principio activo puede tener recubrimiento gastrorresistente. Al recubrir uno de los principios activos, es posible no sólo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tubo gastrointestinal, de tal forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino que se libere en los intestinos. Uno de los principios activos también puede recubrirse con un material que afecte a la liberación mantenida en el tubo gastrointestinal y también que sirva para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente que se libera de forma mantenida puede presentar recubrimiento gastrorresistente, de tal forma que la liberación de este componente se produzca sólo en el intestino. Todavía otro enfoque implicaría la formulación de un producto combinado, en el que un componente esté recubierto con un polímero de liberación mantenida y/o gastrorresistente, y el otro componente también esté recubierto con un polímero tal como una hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) calidad de viscosidad baja u otros materiales apropiados, tal como se conoce en la técnica, para separar más los principios activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional contra la interacción con el otro componente.

Las maneras anteriores, así como otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos combinados de la presente invención, ya sea administrados en una única forma farmacéutica o administrados en formas separadas pero al mismo tiempo y del mismo modo, serán obvias para los expertos en la técnica, una vez provistos de la presente divulgación.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



- 5 o un estereoisómero o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1.
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y uno o más principios activos adicionales.
- 10 4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3 en la que el uno o más principios activos adicionales se seleccionan de entre un agente antiinflamatorio, un agente analgésico, un aliviador del dolor, un potenciador, un descongestivo, un antitusivo, un diurético y una antihistamina sedante o no sedante.
5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3 en la que el uno o más principios activos adicionales se seleccionan de entre antagonistas de integrinas, esteroides, inmunosupresores, antihistaminas, antiasmáticos no esteroideos, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de ciclooxigenasa-2 (CO-2), inhibidores de fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV), antagonistas de los receptores de quimiocinas, agentes reductores de colesterol, agentes antidiabéticos, preparaciones de interferones, compuestos antivirales, anti-metabolitos y agentes quimioterapéuticos anticancerosos citotóxicos.
- 15 6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3 en la que el uno o más principios activos adicionales se seleccionan de entre un agonista opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucina, un inhibidor del factor de necrosis tumoral, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de fosfodiesterasa, un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, un analgésico esteroideo y un antagonista de H2,
- 20 7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6 en la que el uno o más principios activos adicionales es un inhibidor de interleucina.
8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6 en la que el uno o más principios activos adicionales es un inhibidor del factor de necrosis tumoral.
- 30 9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3 en la que el uno o más principios activos adicionales se seleccionan de entre antagonistas de selectinas, ICAM y VLA-4; inmunosupresores de tipo FK-506; antagonistas de histamina H1; antiasmáticos no esteroideos seleccionados de entre agonistas de b2, antagonistas de leucotrienos e inhibidores de la síntesis de leucotrienos; agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) seleccionados de entre derivados de ácido propiónico, derivados del ácido acético, derivados del ácido fenámico, derivados del ácido bifenilcarboxílico, oxicams, salicilatos y pirazonas; agentes reductores de colesterol seleccionados de entre inhibidores de HMG-COA reductasa, secuestrantes, ácido nicotónico, derivados del ácido fenofibríco; agentes antidiabéticos seleccionados de entre , sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de a-glucosidasa y glitazonas; y preparaciones de interferones seleccionados de entre interferón alfa-2a, interferón-2B, interferón alfa-N3, interferón beta-1a, interferón beta-1b e interferón gamma-1b.
- 35 10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9 en la que el uno o más principios activos adicionales es un antagonista de ICAM.
- 40 11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3 en la que el uno o más principios activos adicionales se seleccionan de entre acetaminofen, aspirina, codeína, fentainilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sunlindac, interferón alfa, cafeína, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, levodesoxi-efedrina, codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano y dextrametorfano.
- 45

12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3 en la que el uno o más principios activos adicionales se seleccionan de entre beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona, hidrocortisona; ciclosporina, tacrolimus, rapamicina; bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripeleennamina, hidroxizina, metidilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuteral, bitolterol, pirbuterol, teofilina, cromolín sodio, atropina, bromuro de ipratropio, zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-102,203, zileuton, BAY-1005, alminoprofeno, benxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclóxico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina, zomepirac, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflunisal, flufenisal, isoxicam, piroxicam, sudoxicam, tenoxican, ácido acetilsalicílico, sulfasalazina, apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, colestiramina, colestipol, gemfibrozil, clofibrat, fenofibrato, benzafibrato, probucol, insulina, metformina, acarbosa, troglitazona y pioglitazona, efavirenz, nevirapina, indinavir, ganciclovir, lamivudina, famciclovir, zalcitabina, ácido 5-aminosalicílico, azatioprina y 6-mercaptopurina.
13. Un compuesto según la reivindicación 1 o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12 para su uso en terapia.
14. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en terapia en combinación con uno o más principios activos adicionales, en el que el uno o más principios activos adicionales son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12.
15. Un compuesto para su uso según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, o una composición para su uso según la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de entre espondiloartropatías, artrosis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, fibrosis quística, arteriosclerosis por trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, dolor neuropático, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis ulcerativa, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, arterosclerosis, artritis reumatoide, restenosis, rechazo del trasplante, mieloma múltiple, cáncer colorrectal, cáncer hepatocelular y otros cánceres.
16. Un compuesto para su uso según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, o una composición para su uso según la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.
17. Un compuesto para su uso según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, o una composición para su uso según la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, rechazo del trasplante y mieloma múltiple.
18. Un compuesto para su uso según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, o una composición para su uso según la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de fibrosis quística.
19. Un compuesto para su uso según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, o una composición para su uso según la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar intersticial.