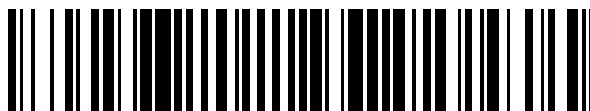


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 502 515**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 215/233 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2006 E 06811270 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 1941881**

54 Título: **Derivados de naftaleno para el tratamiento de la dermatitis y la psoriasis**

30 Prioridad:

05.10.2005 JP 2005292040

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

03.10.2014

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**NAOTSUKA, ATSUKO y
KIKUCHI, MATSUO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 502 515 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**Derivados de naftaleno para el tratamiento de la dermatitis y la psoriasis****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de piridina para su uso en el tratamiento tópico de dermatitis, tal como, por ejemplo, dermatitis atópica.

10 Antecedentes de la técnica

La dermatitis es una enfermedad inflamatoria de la piel contra diversos tipos de invasión endógena y exógena, y la enfermedad incluye, por ejemplo, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, eczema numular y eczema de autosensibilización. Estas dermatitis están acompañadas de picazón en muchos casos. Asimismo, de éstas, la dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica refractaria que repite remisión y exacerbación, y se ha sugerido la participación de una reacción de fase tardía que acompaña a la invasión de los eosinófilos o linfocitos y la producción de diversos tipos de citoquinas en un sitio de inflamación para la patogenia y la cronicidad de la enfermedad (Publicaciones No de Patente 1 y 2).

Para el tratamiento de la dermatitis atópica, se ha empleado un tratamiento con un medicamento dependiendo de los síntomas combinado con la eliminación de los factores que causan enfermedades o exacerbación y cuidado de la piel, y se ha empleado un agente esteroide tópico contra la inflamación. Además, el tacrolimus que es una clase de agente inmunosupresor se ha utilizado recientemente para el tratamiento de la dermatitis atópica. Sin embargo, estos medicamentos existentes no son necesariamente satisfactorios desde los puntos de la seguridad y los efectos secundarios. Por lo tanto, se ha deseado desarrollar un agente terapéutico para la dermatitis que no solo tenga eficacia sino también alta seguridad.

Se ha sabido que el Compuesto [I] que es un ingrediente activo de la presente invención tiene actividad inhibidora selectiva de la fosfodiesterasa IV (PDE IV), y es útil como agente para la profilaxis y el tratamiento del asma y similares. (Literaturas de Patente 1 y 2). Sin embargo, no se ha informado de que dicho compuesto [I] sea útil como agente para el tratamiento de dermatitis tal como, por ejemplo, dermatitis atópica.

Literatura de Patente 1: EP 748.805 B (p. 2)

Literatura de Patente 2: EP 848.000 B (p. 2)

35 Literatura No de Patente 1: Iwamoto et al., J. Leukoc. Biol., Vol. 52, págs. 572-578 (1992)

Literatura No de Patente 2: Frigas et al., J. Allergy Clin. Immunol., Vol. 77, págs. 527-537 (1986)

FB de Brito et al. (1997) describen el potencial de los inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 4 en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, y hace referencia a estudios que apoyan el uso terapéutico de rolipram, Ro 20-1724 y CP-80633 para el tratamiento tópico de la dermatitis atópica y/o la psoriasis.

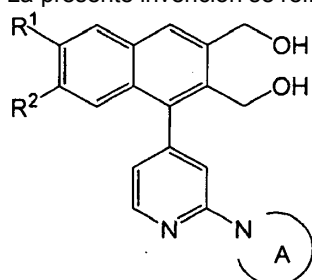
Ukita et al. (1999) describe derivados de piridilnaftaleno como inhibidores selectivos de 4-fosfodiesterasa con potencial terapéutico en el tratamiento del asma.

45 Descripción de la invención**Problemas a resolver por la invención**

50 La presente invención es para proporcionar un nuevo agente tópico útil para el tratamiento de la dermatitis, tal como, por ejemplo, la dermatitis atópica.

Medios para resolver los problemas

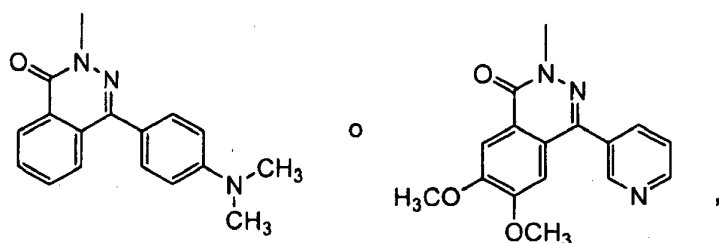
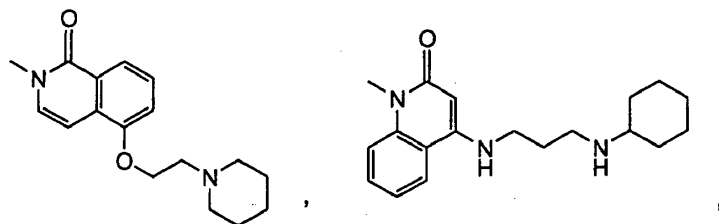
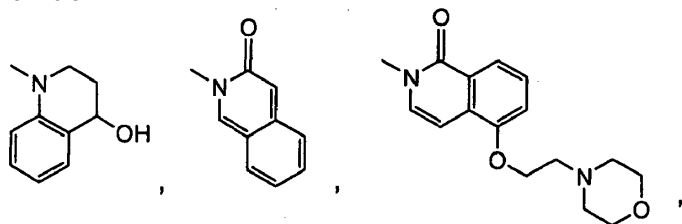
La presente invención se refiere a un compuesto de piridina, que es un compuesto representado por la fórmula [I]:



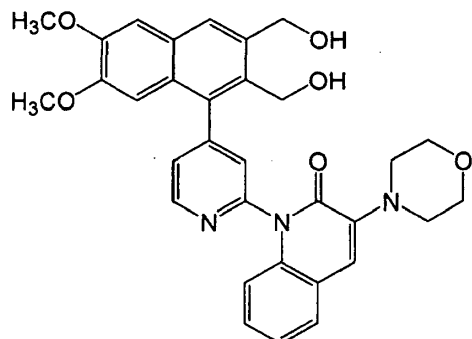
[I]

55

en donde R¹ y R² representan cada uno un grupo metoxi, y el anillo A representa un grupo representado por la fórmula:



o un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento tópico de la dermatitis.

15 **Efectos de la invención**

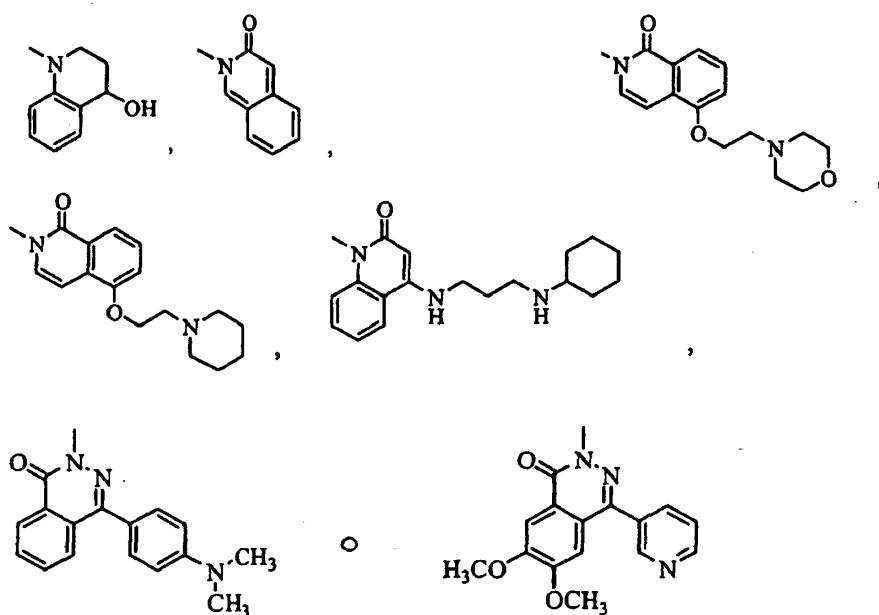
El agente tópico de tratamiento de la dermatitis que comprende el compuesto de piridina de la presente invención mostró un excelente efecto inhibitor de inflamación de la oreja en un modelo de dermatitis (ratón), de modo que es útil para el tratamiento de dermatitis tales como, por ejemplo, la dermatitis atópica. Asimismo, tiene un pequeño efecto secundario sobre una piel (fotosensibilidad, citotoxicidad y similares), de modo que tiene la característica de que la seguridad es alta como agente tópico de tratamiento de la dermatitis.

20 **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

25 En el Compuesto [I], cada uno de R¹ y R² representa un grupo metoxi.

Entre los compuestos [I],

El anillo A es un grupo representado por la fórmula:



- 5 Entre los compuestos de piridina anteriormente mencionados de acuerdo con la presente invención, como compuestos particularmente preferidos se pueden mencionar un compuesto seleccionado entre
- 1-2-(1,2-dihidro-3-morfolino-2-oxoquinolin-1-il)piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
- 1-2-[1,2-dihidro-5-(2-piperidinoetoxi)-1-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxi-
- 10 naftaleno;
- 1-2-[1,2-dihidro-5-(2-morfolinoetoxi)-1-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxi-
- naftaleno;
- 1-2-[1,2-dihidro-3-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
- 1-2-(4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
- 15 1-2-[(4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
- 1-2-[(4R)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxi-naftaleno;
- 1-2-[1,2-dihidro-4-[3-(ciclohexilamino)propilamino]-2-oxoquinolin-1-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-
- dimetoxinaftaleno;
- 1-2-[4-(dimetilaminofenil)ftalazin-1(2H)-on-2-il]-piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxi-naftaleno; y
- 1-2-[6,7-dimetoxi-4-(3-piridil)ftalazin-1(2H)-on-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxi-naftaleno;
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el compuesto de piridina de la presente invención, cuando éste tiene un carbono asimétrico en el esqueleto de dihidroisoquinolina o el grupo cíclico A, hay un número plural de estereoisómeros (isómeros diastereoisoméricos, isómero óptico) basados en el carbono o los carbonos asimétricos, y ambos de cualquiera de los estereoisómeros y una mezcla de los mismos están contenidos en el ingrediente o ingredientes activos de la presente invención.

25

Además, en el compuesto de piridina de la presente invención, están contenidos los productos solvatados, tales como, por ejemplo, un hidrato.

- 30 En cuanto a la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de piridina antes mencionado, se pueden mencionar, por ejemplo, una sal inorgánica tal como hidrocloreto, sulfato e hidrobromuro, una sal de ácido orgánico tal como acetato, fumarato, oxalato, metanosulfonato, maleato y p-toluenosulfonato.

El agente tópico de tratamiento de la dermatitis que comprende el compuesto de piridina de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para el tratamiento de, por ejemplo, la dermatitis atópica (o eccema atópico), la dermatitis de contacto, la dermatitis seborreica o la psoriasis.

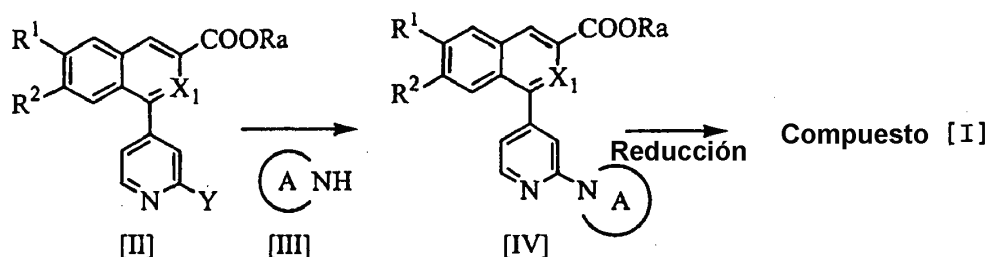
35

Asimismo, el compuesto de piridina de la presente invención es un compuesto que no muestra toxicidad sustancialmente tal como, por ejemplo, irritación local o fotosensibilidad de la piel, al menos en el intervalo de una dosis eficaz para el tratamiento de la dermatitis tópica. Un agente tópico de tratamiento de la dermatitis que comprende tal compuesto de la presente invención es útil desde el punto de vista de la seguridad.

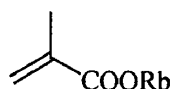
40

El compuesto de piridina anteriormente mencionado de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede obtener mediante un método conocido (por ejemplo, un método descrito en la

Patente Europea Núm. 748.805 o en la Patente Europea Núm. 848.000: véase el siguiente esquema de reacción).



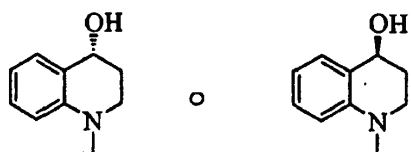
- 5 En el esquema de reacción mencionado anteriormente, Ra representa un grupo protector para el grupo carboxilo, =X₁- Representa un grupo representado por la fórmula:



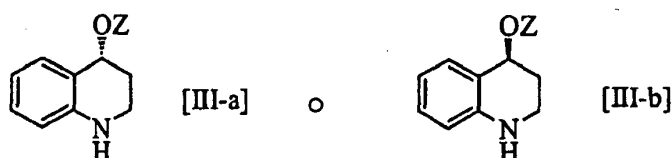
- 10 (Rb representa un grupo protector para el grupo carboxilo)
Y representa un átomo de halógeno, y los otros símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente.

En cuanto al grupo protector para el grupo carboxilo, se puede citar, por ejemplo, un grupo alquilo inferior.

- 15 Entre los compuestos [I] que son un ingrediente activo de la presente invención, un compuesto en el que el Anillo A es un grupo representado por la siguiente fórmula:

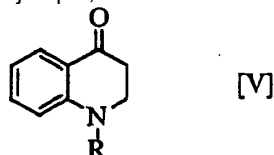


- 20 se puede preparar, por ejemplo, condensando un compuesto de tetrahydroquinolina ópticamente activo representado por la siguiente fórmula:



- 25 en donde OZ representa un grupo hidroxilo protegido, y el Compuesto [II], reduciendo dicho producto de reacción con, por ejemplo, borohidruro de sodio, y después, eliminando el grupo protector (por ejemplo, grupo terc-butildimetilsililo) para el grupo hidroxilo del producto.

- 30 El compuesto tetrahydroquinolina ópticamente activo anteriormente mencionado [III-a] o [III-b] se puede preparar, por ejemplo, sometiéndolo a un compuesto de 4-oxotetrahydroquinolina representado por la fórmula [V]:



- 35 en donde R representa un grupo protector para el grupo amino, a reducción asimétrica en presencia de un catalizador CBS tal como (R)- o (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina y un compuesto de boro hidrogenado, a continuación, introduciendo un grupo protector tal como, por ejemplo, un grupo terc-butildimetilsililo, en el grupo hidroxilo en la posición 4 del producto, y eliminando el grupo protector (R) para el grupo amino. En cuanto al grupo protector para el grupo amino, se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo benciloxicarbonilo.

- 40 En el agente tópico de tratamiento de la dermatitis, además del compuesto de piridina de la presente invención o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es un ingrediente activo, se pueden formular solos o combinando dos o más en mezcla, si se desea un aditivo para una preparación farmacéutica tal como, por ejemplo, un potenciador de la absorción, un agente de ajuste del pH, un conservante, un agente aromatizante, un agente dispersante, un humectante, un estabilizante, un agente suspensor, o un tensioactivo.

5 En cuanto al potenciador de la absorción, se pueden mencionar, por ejemplo, un alcohol monohidroxilado que tiene 20 o menos átomos de carbono (por ejemplo alcohol etílico, alcohol isopropílico o alcohol estearílico), derivados de pirrolidona (por ejemplo 2-pirrolidona, o 1-metil-2-pirrolidona), ureas (por ejemplo, urea, o tiourea), ciclodextrinas (por ejemplo α -ciclodextrina), mentol, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, tioglicolato de calcio, o limoneno. El contenido de
10 potenciador de absorción puede variar dependiendo, por ejemplo, de la forma de dosificación, y los ingredientes de la base, y en general, es deseablemente de 0,1% en peso o más, preferiblemente de 0,3% en peso o más con el fin de producir eficazmente una acción potenciadora de la absorción, y deseablemente de 10% en peso o menos, preferiblemente de 5% en peso o menos con el fin de inhibir los efectos secundarios.

15 Se pueden mencionar ejemplos específicos del agente de ajuste de pH, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico, un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido succínico, ácido fumárico, o ácido málico, o una sal de metal de estos ácidos. La cantidad de agente de ajuste de pH que se va a formular puede variar dependiendo de la forma de dosificación o de los ingredientes de la base, y en general, se formula preferiblemente de modo que el pH de la preparación pase a ser de 4 a 8.

20 Se pueden mencionar ejemplos específicos del conservante, por ejemplo, ácido p-hidroxibenzoico, metilparabeno, clorobutanol, alcohol bencilico, o p-hidroxibenzoato de metilo.

25 Se pueden mencionar ejemplos específicos del agente aromatizante, por ejemplo, mentol, aceite de rosa, aceite de eucalipto, o d-alcanfor, y se pueden mencionar ejemplos específicos del agente dispersante, por ejemplo, metafosfato de sodio, polifosfato de potasio, o anhídrido de ácido silícico.

30 Se pueden mencionar ejemplos específicos del agente humectante, por ejemplo, propilenglicol, glicerina, sorbitol, lactato de sodio, o hialuronato de sodio, y se pueden mencionar ejemplos específicos del estabilizante, por ejemplo, hidrogenosulfito de sodio, tocoferol, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), o ácido cítrico.

35 Se pueden mencionar ejemplos específicos del agente suspensor, por ejemplo, polvo de tragacanto, Goma Arábiga en polvo, bentonita, o carboximetilcelulosa de sodio, y se pueden mencionar ejemplos específicos del tensioactivo, por ejemplo, aceite de ricino endurecido polioxietileno, ésteres de ácidos grasos y sorbitán tales como, por ejemplo, sesquioleato de sorbitán, o estearato de polioxilo.

40 Se puede utilizar un agente de tratamiento de la dermatitis que comprende el compuesto de piridina de la presente invención como agente tópico con el fin de administrar directamente a una zona con dermatitis, y se puede mencionar una forma de dosificación del mismo, por ejemplo, una pomada, una crema, una loción, un linimento, una cataplasma, un emplastro, un parche, un emplastro, o un líquido.

Cuando la forma de dosificación mencionado anteriormente es una pomada o una crema, se puede utilizar como base una base oleaginosa, una base soluble en agua, una base en emulsión o una base en suspensión.

45 En cuanto a la base oleaginosa, se pueden mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo (por ejemplo, un hidrocarburo que tiene de 12 a 32 átomos de carbono, parafina líquida, vaselina blanca, escualeno, escualano, o plastibase), un alcohol superior (por ejemplo, un alcohol monohidroxilado alifático que tiene de 12 a 30 átomos de carbono, tal como alcohol laurílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, o alcohol oleico), un ácido graso superior (un ácido graso saturado o insaturado que tiene de 6 a 32 átomos de carbono tal como ácido palmítico y ácido esteárico), un éster de ácido graso superior (por ejemplo, un éster de ácido graso tal como palmitato de miristilo y estearato de estearilo;
50 un éster de un ácido graso que tiene de 10 a 32 átomos de carbono tal como lanolina y cera de carnauba, y un alcohol monohidroxilado alifático que tiene de 14 a 32 átomos de carbono; o un éster de un ácido graso saturado o insaturado que tiene de 10 a 22 átomos de carbono y glicerina, tal como monolaurato de glicerilo, y su producto hidrogenado), aceite vegetal, o aceite animal.

55 En cuanto a la base soluble en agua, se pueden mencionar, por ejemplo, un glicol (por ejemplo, etilenglicol, propilenglicol, o polietilenglicol).

60 En cuanto a la base en emulsión, se pueden mencionar, por ejemplo, una base de tipo aceite-en-agua, o una base tipo agua-en-aceite. En cuanto a la base de tipo aceite-en-agua, se pueden mencionar por ejemplo, una base preparada emulsionando o dispersando un componente tal como, por ejemplo, la lanolina antes mencionada, propilenglicol, alcohol estearílico, vaselina, aceite de silicona, parafina líquida, monoestearato de glicerilo, o polietilenglicol, en una fase acuosa en presencia o en ausencia de un tensioactivo. En cuanto a la base de tipo de agua-en-aceite, se pueden mencionar, por ejemplo, una base preparada añadiendo agua a un componente tal como,

por ejemplo, vaselina, un alcohol alifático superior, o parafina líquida, en presencia de un tensioactivo no iónico tensioactivo y emulsionando o dispersando la mezcla. Asimismo, en cuanto a la base en suspensión, se pueden mencionar, por ejemplo, una base acuosa preparada mediante la adición de un agente suspensor tal como, por ejemplo, almidón, glicerina, una carboximetilcelulosa de alta viscosidad, o un polímero de carboxivinilo a agua para elaborar un gel.

Un agente de tratamiento de la dermatitis que comprende el compuesto de piridina de la presente invención se puede preparar por medio de un método de preparación empleado convencionalmente de una preparación tópica. Por ejemplo, se pueden preparar una pomada o una crema mezclando y amasando, emulsionando o suspendiendo las materias primas de una base dependiendo de la forma de dosificación respectiva para preparar la base, añadiendo uno o varios ingredientes activos y diversos tipos de aditivos, y mezclando en un mezclador tal como, por ejemplo, un mezclador de tornillo.

La loción se puede utilizar en cualquier forma tal como el tipo en suspensión, el tipo en emulsión y en solución. En cuanto a la base para la loción tipo de suspensión, se pueden mencionar, por ejemplo, una mezcla de un agente suspensor incluyendo gomas tales como, por ejemplo, goma arábica, o goma de tragacanto, celulosas tales como, por ejemplo, metil celulosa, o hidroxietilcelulosa, arcillas tales como, por ejemplo, bentonita con agua. En cuanto a la base para la loción de tipo emulsión, se pueden mencionar, por ejemplo, una base en la que se emulsionan agua y una sustancia oleosa incluyendo un ácido alifático tal como, por ejemplo, ácido esteárico, o ácido oleico, un alcohol superior tal como, por ejemplo, alcohol estearílico o alcohol cetílico. En cuanto a la base para la loción tipo de solución, se pueden mencionar agua y un alcohol tal como, por ejemplo, etanol, glicerina o propilenglicol. La loción se puede preparar, por ejemplo, añadiendo diversos componentes de la base a agua purificada, mezclando y agitando la misma, a continuación, añadiendo uno o varios ingredientes activos y uno o varios aditivos a la mezcla, y sometiendo a la filtración, si fuera necesario.

En cuanto a la base para el linimento, se pueden mencionar, por ejemplo, aceites vegetales tales como, por ejemplo, aceite de oliva, alcoholes tales como, por ejemplo, etanol, o isopropanol, o una mezcla de los anteriores con agua. El linimento se puede preparar, por ejemplo, disolviendo un ingrediente activo en la base, y añadiendo uno o varios aditivos para una preparación a la mezcla si se desea y mezclando la misma.

En cuanto a la base para una cataplasma, se pueden mencionar, por ejemplo, el polímero soluble en agua tal como poli(ácido acrílico), poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona. La cataplasma se puede preparar, por ejemplo, mezclando un ingrediente activo, la base y uno o varios aditivos opcionalmente deseados para una preparación, calentando la misma y después enfriando.

En cuanto a la base para el esparadrapo, parche o emplasto, se pueden utilizar, por ejemplo, un soporte tal como, por ejemplo, tela no tejida, un elastómero tal como, por ejemplo, caucho natural o caucho de isopreno, una carga tal como, por ejemplo, flor de cinc, u óxido de titanio, un taquificante tal como, por ejemplo, una resina de terpeno, un agente exfoliante tal como, por ejemplo, acetato de vinilo, un agente suavizante tal como, por ejemplo, parafina líquida, un agente antienviejecimiento tal como, por ejemplo, dibutilhidroxitolueno (BHT), en una combinación opcional de los mismos. El esparadrapo, parche o emplasto se pueden preparar de la manera convencional tal como, por ejemplo, un método en solución, o un método de termocompresión.

Como disolvente para la preparación del líquido, se pueden mencionar, por ejemplo, agua, etanol, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, polietilenglicol (por ejemplo PEG400), propilenglicol, carbonato de propileno, o una mezcla de los mismos. Asimismo, dicho líquido se puede utilizar mediante impregnación con, por ejemplo, una gasa, o un apósito para heridas.

La cantidad de ingrediente activo que se formula en la preparación mencionada anteriormente puede variar dependiendo de una forma de la preparación, y, por ejemplo, en el caso de una pomada o una crema, es preferiblemente de 0,0025 a 5% en peso, particularmente de 0,005 a 0,5% en peso, y en el caso de un líquido, es preferiblemente de 0,1 a 200 mg/ml, particularmente de 0,2 a 20 mg/ml. Una dosis de administración del agente de tratamiento de la dermatitis que comprende el compuesto de piridina de la presente invención se puede determinar dependiendo, por ejemplo, de una especie o síntoma de dermatitis, y se puede aplicar a una zona enferma una cantidad adecuada de la preparación mencionada anteriormente una vez a varias veces al día.

En la presente memoria descriptiva, el término alquilo inferior o alcoxi inferior significa un grupo alquilo o alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente un alquilo o alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo inferior significa un cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente un cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se explica específicamente haciendo referencia a los Experimentos y similares,

pero la presente invención no está limitada por estos Experimentos y similares.

Experimento

5 (1) Efectos de los compuestos de ensayo en el modelo de dermatitis de contacto (método).

Se sensibilizaron ratones macho BALB/c (BALB/c AnNCrI CrIj, 5 semanas de edad, período de aclimatación: una semana, peso corporal: 20 a 30 g, un grupo: 4 a 6 ratones, asequibles de Charles River Laboratories JAPAN, INC) mediante aplicación epicutánea de 100 µl de solución de oxazolona al 0,5% (p/v) (Disolvente: acetona) en el abdomen afeitado (Día 0). El séptimo día (Día 7) después de la sensibilización, los ratones fueron estimulados en ambos lados de las orejas derechas mediante aplicación tópica de 20 µl (10 µl para cada lado) de solución de oxazolona al 0,5% (p/v) que contiene 1% (p/v) de los compuestos de ensayo respectivos (Disolvente: acetona o una mezcla de igual cantidad de acetona/etanol). El grosor de la oreja se midió antes y 24 horas después de la estimulación mediante el uso de un medidor de espesor. En el grupo control, los animales sensibilizados se estimularon con 20 µl de solución de oxazolona al 0,5% (w/v) que no contenía compuesto de ensayo (disolvente: acetona) en las orejas derechas.

(Compuesto de ensayo)

20 Los compuestos de ensayo utilizados en este experimento se muestran en las siguientes Tablas 1 a 3.

Tabla 1

| Núm. de Compuesto | R ¹ | R ² | Anillo A |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------|
| (1) * | CH ₃ O- | CH ₃ O- | |
| (2) | CH ₃ O- | CH ₃ O- | |
| (3) | CH ₃ O- | CH ₃ O- | |
| (4) | CH ₃ O- | CH ₃ O- | |

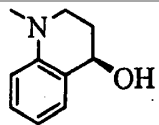
| | | | |
|-----------------|--------------------|--------------------|---|
| (5) | CH ₃ O- | CH ₃ O- |  |
| *: Hidrocloruro | | | |

Tabla 2

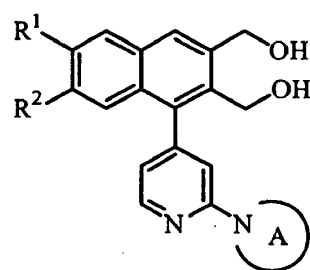
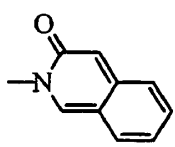
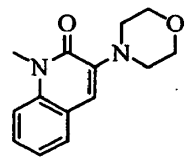
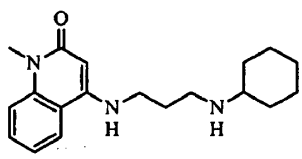
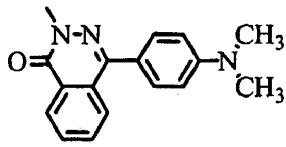
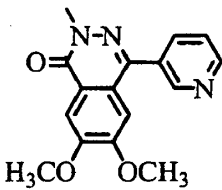
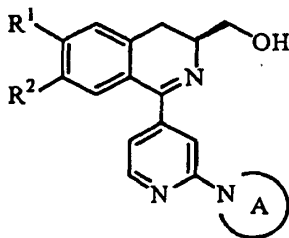
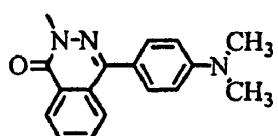
|  | | | |
|---|--------------------|--------------------|---|
| Núm. de Compuesto | R ¹ | R ² | Anillo A |
| (6) | CH ₃ O- | CH ₃ O- |  |
| (7) | CH ₃ O- | CH ₃ O- |  |
| (8) | CH ₃ O- | CH ₃ O- |  |
| (9) | CH ₃ O- | CH ₃ O- |  |
| (10) | CH ₃ O- | CH ₃ O- |  |

Tabla 3

|  | | | |
|---|--------------------|--------------------|---|
| Núm. de Compuesto | R ¹ | R ² | Anillo A |
| (No de acuerdo con la invención) | CH ₃ O- | CH ₃ O- |  |

(Resultados)

- 5 Los efectos de los compuestos de ensayo respectivos se expresaron como tasa de inhibición de la inflamación de la oreja (%) proporcionada por la siguiente fórmula. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 4.

Tasa de inhibición de hinchazón de la oreja (%) = $[1 - (\text{inflamación media de la oreja del grupo tratado con el compuesto de ensayo} / \text{inflamación media de la oreja del grupo de control})] \times 100$

- 10 Nota) inflamación de la oreja = Grosor de la oreja 24 horas después de la exposición el Día 7 - Grosor de la oreja antes de la exposición el Día 7

- 15 (2) Efectos de los compuestos de ensayo en los modelos de dermatitis inducida por la repetida aplicación tópica de hapteno (método)

- 20 El día 7, ratones macho BALB/c (BALB/c AnNCrIcrIj, 5 semanas de edad, plazo de aclimatación: una semana, peso corporal: 20 a 30 g, un grupo: 4 a 6 ratones, asequibles de Charles River Laboratories JAPAN, INC.) se sensibilizaron a ambos lados de las orejas derechas mediante una aplicación tópica de 20 μ L (10 μ L para cada lado) de solución de oxazolona al 0,5% (p/v) (disolvente: acetona) (Día -7). En los respectivos puntos del 7^o día (Día 0), 9^o día (Día 2), 11^o (Día 4), 14^o Día (Día 7) y 16^o Día (Día 9) después de la sensibilización, los ratones se estimularon en los ambos lados de las orejas derechas mediante aplicación tópica de 20 μ L (10 μ L para cada lado) de solución de oxazolona al 0,5% (p/v) que contenía 1% (p/v) de los compuestos de ensayo respectivos (disolvente: acetona o una mezcla igual cantidad de acetona/etanol). El grosor de la oreja se midió antes de la estimulación con la solución o suspensión del compuesto de ensayo mediante la utilización de un medidor de espesor. En el día final (Día 9), se midió también grosor de la oreja 24 horas después de la estimulación. En el grupo control, los animales sensibilizados se estimularon con 20 μ L de solución de oxazolona al 0,5% (p/v) que no contiene compuesto de ensayo (Disolvente: acetona) en las orejas derechas.

- 30 Compuesto de ensayo:

Se utilizaron los compuestos descritos en las Tablas 1 a 3 anteriormente mencionadas.

Resultados:

- 35 Los efectos de los compuestos de ensayo respectivos se expresaron como tasa de inhibición de la inflamación de la oreja (%) proporcionada por la siguiente fórmula. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 4.

- 40 Tasa de inhibición de hinchazón de la oreja (%) = $[1 - (\text{inflamación media de la oreja del grupo tratado con el compuesto de ensayo} / \text{inflamación media de la oreja del grupo de control})] \times 100$

Nota) Inflamación de la oreja = (Grosor de la oreja 24 horas después de la exposición el Día 9 - Grosor de la oreja antes de la exposición el Día 7)

45

Tabla 4

| Compuesto de ensayo (Núm. de Compuesto) | Tasa de inhibición de la inflamación de la oreja (%) | |
|---|--|---|
| | Modelo de dermatitis Contacto | Modelo de dermatitis inducida por la aplicación repetida de Hapteno |
| | 74,0 | 50,0 |
| | 74,0 | 47,0 |
| | 74,0 | 55,0 |
| | 78,0 | 53,0 |
| | 75,0 | 50,0 |
| | 75,0 | 51,0 |
| | 68,0 | 49,0 |
| | 75,0 | 37,0 |
| | 52,0 | 60,0 |
| | 66,0 | - |
| (No según la invención) | 69,0 | 51,0 |

Ejemplo de Preparación 1

- 5 1. (1) Se sometieron a sonicación 200 mL de una solución en tolueno que contenía 20,00 g de 1-(2-bromo-4-piridil)-2,3-bis(metoxicarbonil)-6,7-dimetoxi-naftaleno a presión reducida, a continuación, se añadieron 975 mg de acetato de paladio, 1009 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio, 13,72 g de (4S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina y 6,26 g de terc-butóxido de sodio a la mezcla a temperatura ambiente, y después de sustituir la atmósfera por nitrógeno, la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas.
- 10 Después de enfriar la mezcla dejándola reposar, se añadieron a la mezcla de reacción 100 mL de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, 100 mL de agua y 100 mL de acetato de etilo, y dicha mezcla se filtró con Celite. El Celite se lavó con 100 mL de acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. Dicha capa orgánica se lavó con 100 g de solución salina al 20%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 5:1 a 4:1) para obtener 22,31 g (Rendimiento: 80%) de 1-[2-[(4S)-4-(terc-butildimetil-sililoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(metoxicarbonil)-6,7-dimetoxinaftaleno.
- 15 EM (APCI) m/z: 643 [M + H]⁺
[α]_D²⁸ = -62° (metanol, c = 1)
- 20 2. (2) A 212 mL de una solución en tetrahidrofurano que contenía 21,21 g del compuesto obtenido en el apartado (1) anteriormente mencionado se les añadieron 8,74 g de borohidruro de sodio a temperatura ambiente, y a continuación, se añadieron gota a gota 16,9 mL de metanol a la mezcla a 60°C a lo largo de 2 horas. A dicha mezcla de reacción se le añadieron adicionalmente 8,74 g de borohidruro de sodio a la misma temperatura, y se añadieron 16,9 mL de metanol gota a gota a la mezcla durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla dejándola reposar, se añadieron a la mezcla de reacción 212 g de solución salina al 20%, y la mezcla se extrajo con 212 mL de acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con 212 mL de acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 212 g de solución salina al 20%, se secó sobre 10,6 g de sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 1/1 a 2/1) para obtener 17,86 g (Rendimiento: 92%) de 1-[2-[(4S)-4-(terc-butildimetil-sililoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno.
- 25 EM (APCI) m/z: 587 [M + H]⁺
[α]_D²⁸ = -77° (metanol, c = 1)
- 30 3. (3) A 17,00 g del compuesto obtenido mediante el apartado (2) anteriormente mencionado se les añadieron 8,3 mL de ácido acético y 289 mL de una solución en tetrahidrofurano de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en un baño de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron adicionalmente 145 mL de solución en tetrahidrofurano de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 6% y solución salina 25%, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: cloroformo/metanol = 99/1 a 96/4) para obtener 10,4 g
- 35
- 40

(Rendimiento: 72%) de 1-[2-[(4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno como un producto bruto. A 30,6 mL de una solución en etanol que contenía 10,2 g de dicho compuesto se le añadieron 10,6 mL de agua a 40°C. Después de la precipitación de los cristales, se añadieron 306 mL de agua a la mezcla para enfriar la misma. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con 20,6 mL de agua, y se secaron a temperatura ambiente a presión reducida para obtener 8,66 g (Rendimiento: 85%, pureza óptica: 99,9% de ee) de 1-[2-[(4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno en forma de cristales.
EM (APCI) m/z: 493 [M + H]⁺
[α]_D²² = - 92,2°(metanol, c = 1)

Ejemplo de Preparación 2

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 para proporcionar 1-[2-[(4R)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno.

Ejemplo de referencia

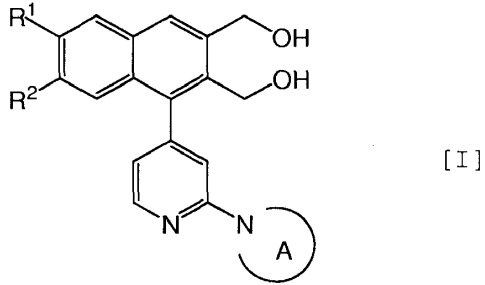
- (1) En 20 mL de tetrahydrofurano se disolvieron 5,04 g de 2,3-dihidro-4-quinolona a 25°C, a continuación, a la solución se le añadieron 5,6 mL de cloruro de benciloxicarbonilo, 15 mL de agua y 4,73 g de carbonato de potasio enfriando con hielo, y dicha mezcla se agitó a 25°C durante 24 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, se filtró. El producto filtrado se concentró, y el residuo se disolvió en 35 mL de alcohol isopropílico calentando. Dicha solución se enfrió gradualmente, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración enfriando con hielo. Los cristales resultantes se lavaron con 25 mL de alcohol isopropílico frío, y se secaron a 50°C durante 16 horas para obtener 8,98 g (Rendimiento: 93%) de 1-benciloxicarbonil-2,3-dihidro-4-quinolona.
EM (APCI) m/z: 282 [M + H]⁺
IR (ATR) ν = 1708, 1683 cm⁻¹
- (2) A una mezcla que comprendía 1,0 mL de una solución de (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina y 5 mL de tetrahydrofurano se le añadieron gota a gota 1,4 mL de complejo de borano-tetrahydrofurano 1,0 M a 25°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A dicha mezcla de reacción se le añadieron gota a gota 7 mL de una solución de tetrahydrofurano que contenía 281 mg del compuesto obtenido en el apartado (1) anteriormente mencionado a lo largo de 5 minutos. Después de añadir 1 mL de metanol gota a gota a la mezcla de reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, y 10 se añadieron al residuo mL de diclorometano y 10 mL (pH 4,0) de un tampón de ftalato. La capa acuosa se eliminó de dicha mezcla, y a continuación, se añadió agua a la misma. La capa orgánica se recogió mediante separación, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, se filtró. El producto filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 2:1) para obtener 283 mg (Rendimiento: cuantitativo, Pureza óptica: 97% de ee) de (4S)-1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina.
EMS (APCI) m/z: 301 [M + H]⁺
IR (ATR) ν = 3417, 1686 cm⁻¹
- (3) A 424 mL de una solución en dimetilformamida que contenía 28,33 g del compuesto obtenido en el apartado (2) anteriormente mencionado se le añadieron 40,85 g de imidazol y 45,22 g de cloruro de terc-butildimetilsililo a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y, a continuación, se añadieron 280 mL de acetato de etilo y 140 mL de agua al residuo para lavar la misma. La capa orgánica se lavó con 140 mL de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, 140 mL de una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 3% y 57 mL de solución salina 20%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener 39,28 g (Rendimiento: 98,8%) de (4S)-1-benciloxicarbonilo-4-terc-butildimetilsililo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina.
- (4) A 393 mL de una solución en etanol que contenía 39,28 g del compuesto obtenido en el apartado (3) anteriormente mencionado se le añadieron 1,96 g de paladio sobre carbono en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el producto filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 30/1 a 20/1) para obtener 14,82 g (Rendimiento: 56,9%, pureza óptica: 98,8% de ee) de (4S)-4-terc-butildimetilsililo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina.
[α]_D²⁸ = -128,6°(metanol, c = 1,10)

Utilidad industrial

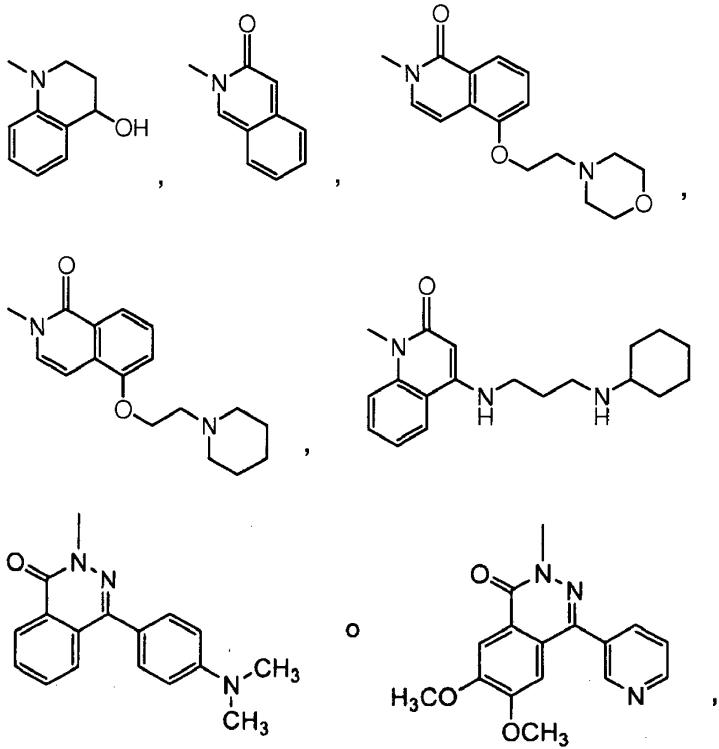
El agente tópico de tratamiento de la dermatitis que comprende el compuesto de piridina de la presente invención muestra un excelente efecto inhibitor de inflamación de la oreja en el modelo de dermatitis de manera que es útil para el tratamiento de dermatitis tales como la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto y similares.

Reivindicaciones

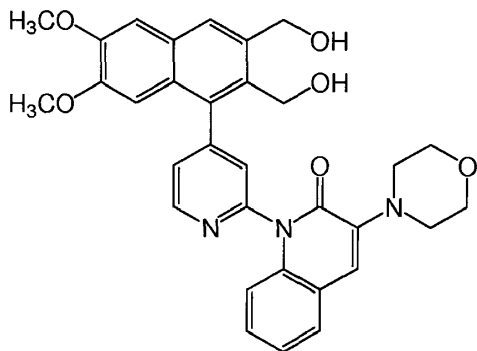
1. Un compuesto de piridina, que es un compuesto representado por la fórmula [I]:



en donde R¹ y R² representan cada uno un grupo metoxi, y el anillo A representa un grupo representado por la fórmula:



o un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento tópico de la dermatitis.

2. El compuesto de piridina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 1-[2-(1,2-dihidro-3-morfolino-2-oxoquinolin-1-il)piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 1-[2-[1,2-dihidro-5-(2-piperidinoetoxi)-1-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-
 dimetoxinaftaleno;
 1-[2-[1,2-dihidro-5-(2-morfolinoetoxi)-1-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-
 dimetoxinaftaleno;
 10 1-[2-[1,2-dihidro-3-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 1-[2-(4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 1-[2-[(4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 1-[2-[(4R)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 15 1-[2-[1,2-dihidro-4-[3-(ciclohexilamino)propilamino]-2-oxoquinolin-1-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-
 dimetoxinaftaleno;
 1-[2-[4-(dimetilaminofenil)ftalazin-1(2H)-on-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno; y
 1-[2-[6,7-dimetoxi-4-(3-piridil)ftalazin-1(2H)-on-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 3. El compuesto de piridina de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento tópico de la dermatitis atópica (o eccema atópico), la dermatitis de contacto, la dermatitis seborreica o la psoriasis.

25 4. El compuesto de piridina para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto de piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es:

- 1-[2-[1,2-dihidro-5-(2-morfolinoetoxi)-1-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-
 dimetoxinaftaleno;
 1-[2-[1,2-dihidro-3-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 1-[2-(4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 30 1-[2-[(4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno; o
 1-[2-[4-(dimetilaminofenil)ftalazin-1(2H)-on-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno;
 o una sal farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento tópico de la psoriasis.

35 5. El compuesto de piridina para su uso según la reivindicación 4, que es:
 1-[2-(4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno o una
 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 6. El compuesto de piridina para su uso según la reivindicación 4, que es:
 1-[2-[(4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

45 7. El compuesto de piridina para su uso según la reivindicación 4, que es:
 1-[2-[4-(dimetilaminofenil)ftalazin-1(2H)-on-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

8. El compuesto de piridina para su uso según la reivindicación 4, que es:
 1-[2-[1,2-dihidro-3-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo;

50 9. El compuesto de piridina para su uso según la reivindicación 4, que es:
 1-[2-[1,2-dihidro-5-(2-morfolinoetoxi)-1-oxoisoquinolin-2-il]piridin-4-il]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-
 dimetoxinaftaleno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.