(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 542 342**

(51) Int. CI.:

A61K 31/69 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2007 E 07757149 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 1988779**

(54) Título: **Pequeñas moléculas que contienen boro como agentes antiinflamatorios**

(30) Prioridad:

16.02.2006 US 774532 P
29.08.2006 US 823888 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.08.2015

(73) Titular/es:

ANACOR PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1020 EAST MEADOW CIRCLE
PALO ALTO, CA 94303, US

(72) Inventor/es:

BAKER, STEPHEN, J.;
SANDERS, VIRGINIA;
AKAMA, TSUTOMU;
BELLINGER-KAWAHARA, CAROLYN;
FREUND, YVONNE;
MAPLES, KIRK, R.;
PLATTNER, JACOB, J.;
ZHANG, YONG-KANG;
ZHOU, HUCHEN y
HERNANDEZ, VINCENT, S.

(74) Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

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

Pequeñas moléculas que contienen boro como agentes antiinflamatorios.

Antecedentes de la invención

La inflamación irregular es un componente importante de una amplia gama de enfermedades humanas. Las personas que sufren de trastornos degenerativos a menudo presentan niveles excesivos de reguladores pro-inflamatorios en la sangre. Un tipo de tales reguladores pro-inflamatorios son las citoquinas incluyendo IL-1α, β, IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, TNF-α, LT, LIF, Oncostatina, y IFNc1α, β, γ.

Una lista no limitativa de problemas médicos comunes que son causados directamente por las citoquinas inflamatorias incluyen: artritis donde las citoquinas inflamatorias pueden conducir a lesiones en la membrana sinovial y destrucción del cartílago articular y el hueso; insuficiencia renal, donde las citoquinas inflamatorias restringen la circulación y dañan las nefronas; lupus donde las citoquinas inflamatorias exacerban la deposición y daños de complejos inmunes; asma cuando las citoquinas inflamatorias cierran las vías aéreas; psoriasis donde las citoquinas inflamatorias inducen la dermatitis; pancreatitis donde las citoquinas inflamatorias inducen lesión celular pancreática; alergia donde las citoquinas inflamatorias inducen la vasopermeabilidad y la congestión; fibrosis donde las citoquinas inflamatorias atacan tejido traumatizado; complicaciones quirúrgicas en las que las citoquinas inflamatorias impiden la curación; anemia donde las citoquinas inflamatorias atacan la producción de eritropoyetina; y la fibromialgia, donde las citoquinas inflamatorias son elevados en los pacientes con fibromialgia.

Otras enfermedades asociadas con la inflamación crónica incluyen el cáncer; ataque al corazón, donde la inflamación crónica contribuye a la aterosclerosis coronaria; la enfermedad de Alzheimer donde la inflamación crónica destruye las células del cerebro; insuficiencia cardíaca congestiva, donde la inflamación crónica provoca pérdida de masa muscular del corazón; accidente cerebrovascular donde la inflamación crónica promueve eventos tromboembólicos; y estenosis de la válvula aórtica donde la inflamación crónica daña las válvulas del corazón.

También están relacionadas con la inflamación, la arteriosclerosis, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson, infección, enfermedad inflamatoria intestinal incluyendo la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, así como la esclerosis múltiple (una enfermedad autoinmune típica relacionada con la inflamación) (Bebo, B. F., Jr., *J Neurosci Res*, 45: 340-348, (1996); Mennicken, F., *Trends Pharmacol Sci,* 20: 73-78, (1999); Watanabe, T, *Int J Cardiol*, 66 Suppl 1: S45-53; discussion S55, (1998); Sullivan, G. W., *J Leukoc Biol*, 67: 591-602, (2000); Franceschi, C., Ann N Y Acad Sci, 908: 244-254, (2000); Rogers, J, Ann N Y Acad Sci, 924: 132-135, (2000); Li, Y. J., Hum Mol Genet, 12: 3259-3267, (2003); Maccarrone, M., Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 1: 53-63, (2002); Lindsberg, P. J., Stroke, 34: 2518-2532, (2003); DeGraba, T. J., Adv Neurol, 92: 29-42, (2003); . Ito, H., *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2: 125-130, (2003); von der Thusen, J. H., *Pharmacol Rev*, 55: 133-166, (2003); Schmidt, M. I.,. *Clin Chem Lab Med*, 41: 1120-1130, (2003); Virdis, A*., Curr Opin Nephrol Hypertens*, 12: 181-187, (2003); Tracy, R. P., *Int J Clin Pract*, Suppl 10-17, (2003); Haugeberg, G., *Curr Opin Rheumatol*, 15: 469-475, (2003); Tanaka, Y., *J Bone MinerMetab*, 21: 61-66, (2003); Williams, J. D., *Clin Exp Dermatol*, 27: 585-590, (2002)). Algunas enfermedades en etapas avanzadas pueden ser potencialmente mortales. Varias metodologías están disponibles para el tratamiento de tales enfermedades inflamatorias; los resultados, sin embargo, son generalmente insatisfactorios como se evidencia por una falta de eficacia y los efectos secundarios relacionados con el fármaco asociado con el mismo.

EP1444981 revela los derivados de benzoxaborol útiles para el tratamiento de enfermedades de inmunodeficiencia, enfermedades isquémicas en los corazones y cerebros, asma bronquial, espasmo cardiovascular o la enfermedad de Alzheimer.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) comprende la enfermedad de Crohn (CD) y la colitis ulcerosa (UC), ambas de las cuales son enfermedades crónicas idiopáticas que ocurren con una frecuencia creciente en muchas partes del mundo. En los Estados Unidos, más de 600,000 se ven afectados cada año. La IBD puede implicar intestino delgado, intestino grueso, o ambos. La CD puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, pero más frecuentemente afecta el colon y al intestino delgado distal. Esta ya sea evita al recto o causa inflamación o infección con drenaje alrededor del recto. Por lo general UC causa úlceras en la parte inferior del intestino grueso, a menudo empezando en el recto. Los síntomas varían, pero pueden incluir diarrea, fiebre y dolor. Los pacientes con UC prolongada tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon. Actualmente no existe un tratamiento satisfactorio, como tampoco está claro la causa de la IBD, aunque se han propuesto mecanismos infecciosos e inmunológicos. Los tratamientos de IBD tienen como objetivo controlar los síntomas inflamatorios, convencionalmente utilizando corticosteroides, aminosalicilatos y agentes inmunosupresores estándar, tales como la azatioprina (6-mercaptopurina), metotrexato y ciclosporina. De éstas, las únicas terapias que modifican la enfermedad son los agentes inmunosupresores azatioprina y metotrexato, ambos de los cuales tienen un comienzo de acción lento y sólo una eficacia moderada. La terapia a largo plazo puede causar daños en el hígado (fibrosis o cirrosis) y supresión de la médula ósea. También los pacientes a menudo se vuelven refractarios a dicho tratamiento. Otros regímenes terapéuticos solamente abordan los síntomas.

(Rutgeerts, P. A, J Gastroenterol Hepatol, 17 Suppl: S176-185 (2002); Rutgeerts, P., Aliment Pharmacol Ther, 17: 185-192 (2003)).

Psoriasis

La psoriasis es una de las enfermedades de la piel crónicas más comunes mediadas-inmunes, que viene en diferentes formas y diferentes niveles de gravedad, que afecta aproximadamente al 2% de la población o más de 4.5 millones de personas en los Estados Unidos de los cuales se considera que 1.5 millones tienen una forma moderada a grave de la enfermedad. Del diez al treinta por ciento de los pacientes con psoriasis también desarrollan una forma de artritis - artritis psoriásica, que daña el hueso y el tejido conectivo alrededor de las articulaciones. La psoriasis aparece como manchas de la piel levantada roja cubierta por una acumulación blanca escamosa. También puede tener una espinilla-ish (psoriasis pustulosa) o apariencia quemada (eritrodérmica). La psoriasis también puede causar intenso comezón y ardor. Los pacientes sufren psicológicamente y físicamente. Varias modalidades están actualmente disponibles para el tratamiento de psoriasis, incluyendo el tratamiento tópico, fototerapia, y aplicaciones sistémicas. Sin embargo, se considera que generalmente son sólo de supresión de la enfermedad y modificadoras de la enfermedad; ninguna de ellos es curativa. Por otra parte, muchos tratamientos son o cosméticamente indeseables, inconvenientes para su uso a largo plazo, o asociado con toxicidad significativa.

Con el aumento de la comprensión de las propiedades biológicas de la psoriasis en las últimas dos décadas, se han vuelto disponibles las terapias biológicas dirigidas a la actividad de los linfocitos T y citoquinas responsables de la naturaleza inflamatoria de la enfermedad. Actualmente, los fármacos prescritos para la psoriasis incluyen inhibidores de TNF-α utilizados inicialmente para el tratamiento de la artritis reumatoide (RA), ENBREL® (etanercept), REMICADE ® (infliximab) y HUMIRA (adalimumab), y el inhibidor de células T AMEVIVE® (alefacept) de Biogen aprobado en 2002 y RAPTIVA® (efalizumab) de Genentech/Xoma aprobado en 2003 (Weinberg, J. M., *J Drugs Dermatol*, 1: 303-310, (2002)). AMEVIVE ALEFACEPT® es una proteína de fusión de inmunoglobulina compuesta del primer dominio extracelular de LFA-3 humano fusionado a la bisagra, dominios C(H)2 y C(H)3 de IgG(1) humana. Esta inhibe la proliferación de las células T a través de las células NK (Cooper, J. C., *Eur J Immunol*, 33: 666-675, (2003)). RAPTIVA® también se conoce como anti-CD11a, un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a la molécula de adhesión de células T, antígeno-1 (LFA-1) asociado a la función de los leucocitos. La prevención del enlace de LFA-1 con su ligando (ICAM-1, molécula de adhesión intercelular-1) inhibe la activación de linfocitos y la migración, resultando en una disminución de la infiltración de linfocitos, limitando así la cascada de eventos que conducen eventualmente a los signos y síntomas de la psoriasis (Cather, J. C., *Expert Opin Biol Ther*, 3: 361-370, (2003)). Los efectos secundarios potenciales para los inhibidores actuales de TNF-α de la técnica anterior, sin embargo, son graves, incluyendo el desarrollo de linfoma (Brown, S. L., *Arthritis Rheum*, 46: 3151-3158, (2002)), empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, resultando en una infección grave y sepsis, y las exacerbaciones de la esclerosis múltiple y problemas del sistema nervioso central (Weisman, M. H.,. J Rheumatol Suppl, 65: 33-38, (2002); Antoni, C., *Clin Exp Rheumatol*, 20: S152-157, (2002)). Mientras que los efectos secundarios del inhibidor de células T de AMEVIVE®/RAPTIVA® pueden ser más tolerables en el tratamiento de psoriasis, RAPTIVA® es un agente inmunosupresor. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de aumentar el riesgo de infección, reactivar infecciones crónicas latentes o aumentar el riesgo de desarrollo del cáncer.

A pesar de que se han logrado muchos avances en la comprensión de las propiedades biológicas de la psoriasis en las últimas dos décadas y como se ha descrito anteriormente un tratamiento no convencional para la psoriasis se ha convertido en disponible, gran parte del sufrimiento que produce todavía no se aborda adecuadamente. Una encuesta realizada a más de 40,000 pacientes estadounidenses con psoriasis, realizada por la National Psoriasis Foundation en 1998 mostró que un 79% de los pacientes más jóvenes se sintió frustrado por la falta de efectividad de su tratamiento. De las personas con enfermedad grave, el 32% sintió que su tratamiento no fue lo suficientemente agresivo (Mendonca, C. O., *Pharmacol Ther*, 99: 133-147, (2003); Schon, M. P., *J Invest Dermatol*, 112: 405-410, (1999)).

Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide (RA) representa otro ejemplo de trastornos inflamatorios molestos. Esta es una enfermedad relacionada con la inflamación crónica común, caracterizada por la inflamación crónica en el revestimiento de la membrana (la membrana sinovial) de las articulaciones y/o de otros órganos internos. Las células inflamatorias también pueden invadir y dañar el hueso y el cartílago. La articulación afectada puede perder su forma y alineación, lo que resulta en la pérdida de movimiento. Los pacientes con RA tienen dolor, rigidez, calor, enrojecimiento e inflamación en la articulación, y otros síntomas sistémicos como fiebre, fatiga y anemia. Aproximadamente el 1% de la población o 2.1 millones en los EE.UU. están actualmente afectados, de los cuales más son mujeres (1.5 millones) que hombres (0.6 millones). La patología de la RA no se entiende completamente, aunque la cascada de reacciones inmunológicas inadecuadas se ha postulado como un mecanismo. El tratamiento convencional es, por desgracia ineficiente en la RA (Bessis, N., *J Gene Med*, 4: 581-591, (2002)) (29). La enfermedad no responde completamente a los fármacos sintomáticos, incluidos los corticosteroides y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) utilizados desde los años 50. Además, estos medicamentos conllevan el riesgo de efectos adversos graves. Los efectos terapéuticos de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), tales como metotrexato (MTX) a menudo son inconsistentes y de corta duración.

Una nueva clase de DMARD biológicos (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) para el tratamiento de RA se ha desarrollado recientemente sobre la base de una comprensión del papel de las citoquinas, TNF-α e IL-1, en el proceso inflamatorio. La FDA ha aprobado varias de dichos DMARD incluyendo ENBREL® (etanercept) de Immunex/Amgen Inc. en 1998, REMICADE ® (infliximab) de Centocor/Johnson & Johnson, HUMIRA (adalimumab) de Abbott Laboratories Inc. en 2002, y KINERET® (anakinra) de Amgen en 2001. ENBREL® es una proteína recombinante del receptor de TNF soluble (TNFR). REMICADE ® es un anticuerpo anti-TNF-α monoclonal de ratón humanizado (quimérico). HUMIRA es un anticuerpo monoclonal anti-TNF completamente humano creado utilizando la tecnología de expresión en fago que da lugar a un anticuerpo con regiones variables de cadena pesada y ligera derivadas de seres humanos e IgG1 humana:regiones constantes k. Todos estos 3 fármacos basados en proteína se dirigen y se unen con TNF-α para bloquear los efectos de TNF-α. KINERET® es un antagonista del receptor de IL-1 recombinante, que es similar a la IL-1Ra humana nativa, excepto por la adición de un único residuo de metionina en su extremo amino. KINERET® bloquea la actividad biológica de IL-1 por inhibición competitiva del enlace de IL-1 con el receptor tipo 1 de la IL-1 (IL-1RI) y en consecuencia la reducción de los efectos pro-inflamatorios de IL-1.

El tratamiento con estos DMARD biológicos alivia los síntomas, inhibe la progresión del daño estructural y mejora la función física en pacientes con moderada a severa RA activa. Los tres agentes de bloqueo de TNF-α comercializados tienen una eficacia similar cuando se combina con MTX, un DMARD ampliamente utilizado, en el tratamiento de pacientes con RA (Hochberg, M. C., *Ann Rheum Dis,* 62 Suppl 2: ii13-16, (2003)). Mientras que proporciona una eficacia significativa y un buen perfil de seguridad global en el corto y mediano plazo en muchos pacientes con RA, estos tratamientos biológicos pueden crear serios problemas y efectos secundarios a largo plazo, tal como en el hígado, y todavía tienen que ser evaluados. Ha habido una asociación perturbadora entre el uso de ambos de ENBREL® o REMICADE® y el desarrollo de linfoma, (S. L., *Arthritis Rheum*, 46: 3151-3158, (2002)). Como se describió anteriormente, varios informes han demostrado que los pacientes tratados con ENBREL® o REMICADE® empeoran su insuficiencia cardíaca congestiva y desarrollan infección grave y sepsis, y aumentan las exacerbaciones de la esclerosis múltiple y otros problemas del sistema nervioso central (Antoni, C., *Clin Exp Rheumatol*, 20: S152-157, (2002); Mendonca, C. O., *Pharmacol Ther*, 99: 133-147, (2003)).

Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad autoinmune diagnosticada en 350,000 a 500,000 personas en los Estados Unidos. Múltiples zonas de inflamación y pérdida de la mielina en el cerebro y la médula espinal significan la enfermedad. Los pacientes con MS muestran diversos grados de deterioro neurológico en función de la localización y extensión de la pérdida de la mielina. Los síntomas comunes de MS incluyen fatiga, debilidad, espasticidad, problemas de equilibrio, problemas de la vejiga y el intestino, entumecimiento, pérdida de la visión, temblores y depresión. El tratamiento actual de la MS solamente alivia los síntomas o retrasa la progresión de la discapacidad, y varios nuevos tratamientos para la MS, incluyendo el trasplante de células madre y la terapia génica son conservatorios (Fassas, A., *Blood Rev*, 17: 233-240, (2003); Furlan, R., *Curr Pharm Des*, 9: 2002-2008, (2003)). Mientras que los anticuerpos anti-TNF han demostrado efectos protectores en la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), que agravan la enfermedad en pacientes con MS, lo que sugiere que la inhibición de TNF-α sola no es suficiente (Ghezzi, P., *Neuroimmunomodulation*, 9: 178-182, (2001)).

Trastornos neurodegenerativos

La enfermedad de Alzheimer (AD) y la enfermedad de Parkinson (PK) son los dos trastornos neurodegenerativos más comunes. AD afecta gravemente a la capacidad de una persona para llevar a cabo las actividades diarias. Se trata de las partes del cerebro que controlan el pensamiento, la memoria y el lenguaje. Se estima que cerca de 4 millones de estadounidenses, por lo general después de los 60 años, sufren de AD.

PK es un trastorno progresivo del sistema nervioso central que afecta a más de 1.5 millones de personas en los Estados Unidos. Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por una disminución en los movimientos espontáneos, dificultad para andar, inestabilidad postural, rigidez y temblor. PK es causada por la degeneración de las neuronas pigmentadas en la sustancia nigra del cerebro, lo que resulta en la disponibilidad de dopamina disminuida. Las causas de estos trastornos neurodegenerativos son desconocidos y actualmente no hay cura para la enfermedad.

Por lo tanto, se necesitan nuevos enfoques para el tratamiento de las anteriores y otras enfermedades relacionadas con la inflamación. Aunque los mecanismos relacionados con enfermedades inflamatorias siguen sin estar claros y, a menudo varían unos de otros, se ha demostrado que la disfunción del sistema inmune causada por la desregulación de las citoquinas, juega un papel importante en la iniciación y progresión de la inflamación (Schon, M. P., *J Invest Dermatol*, 112: 405-410, (1999); Andreakos, E. T., *Cytokine Growth Factor Rev*, 13: 299-313, (2002); Najarian, D. J., *J Am Acad Dermatol*, 48: 805-821, (2003)).

Las citocinas generalmente se pueden clasificar en 3 tipos: pro-inflamatoria (IL-1α, β, IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, TNF-α, LT, LIF, Oncostatina, y IFNc1α, β, γ); anti-inflamatoria (IL-4, IL-10, IL-11, W-13 y TGF-β); y quimiocinas (IL-8, Gro-α, MIP-1, MCP-1, ENA-78, y RANTES).

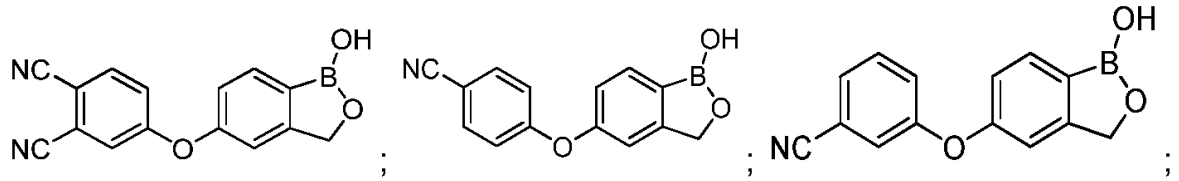
En muchas condiciones inflamatorias, las citocinas pro-inflamatorias, especialmente TNF-α, IL-1β, y IL-6, así como la citoquina antiinflamatoria IL-10 parecen jugar un papel importante en la patogénesis de diversas enfermedades relacionadas con la inflamación y por lo tanto pueden servir como potenciales dianas terapéuticas. Por ejemplo, los niveles elevados de algunas citocinas pro-inflamatorias (TNF-α, IFNγ, IL-1, IL-2, IL-6 e IL-12) y quimiocinas (IL-8, MCP-1 y RANTES) han sido observados en varias enfermedades relacionadas con la inflamación tales como CD, psoriasis, RA, enfermedad de Grave y tiroiditis de Hashimoto (Andreakos, E. T., Cytokine Growth FactorRev, 13: 299-313, (2002)), que es paralelo a un aumento en antagonistas de los receptores de TNF solubles, receptor de IL-1 y de la citoquina antiinflamatoria IL-10 (Noguchi, M., Gut, 43: 203-209, (1998); Autschbach, F., Am J Pathol, 153: 121-130, (1998)). Se ha demostrado que IL-10 suprime la producción de citoquinas pro-inflamatoria elevada tanto *in vitro* en cultivos de CMLP como *in vivo* en pacientes (Schreiber, S., Gastroenterology, 108: 1434-1444, (1995)). La respuesta positiva de los pacientes con CD tratados con IL-10 demuestra que también puede haber un desequilibrio entre la producción de citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias en CD.

En resumen, el enfoque del tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación ha sido objeto de un cambio evolutivo en los últimos años, en parte como consecuencia de la creciente preocupación de la gravedad de estas enfermedades y en parte debido a un considerable progreso en la comprensión de la importancia del papel de citoquinas en la inmuno-patogénesis. La mayoría de los esfuerzos se han centrado en la orientación TNF-α e IL-1 (Baugh, J. A., *Curr Opin Drug Discov Devel*, 4: 635-650, (2001)), y varios productos (inhibidores de TNF-α: infliximab, un anticuerpo anti-TNF-α monoclonal; y etanercept, el receptor TNF-α p75) se comercializan actualmente o están en ensayos clínicos para el tratamiento de RA, psoriasis e IBD como se mencionó anteriormente. Varios otros fármacos candidatos o estrategias dirigidas a IL-1 (Gabay, C., *Curr Opin Investig Drugs*, 4: 593-597, (2003)), IL-6 o IL-10 están en desarrollo (Gabay, C., *Curr Opin Investig Drugs*, 4: 593-597, (2003); Palladino, M. A., Nat Rev Drug Discov, 2: 736-746, (2003); Girolomoni, G., *Curr Opin Investig Drugs*, 3: 1590-1595, (2002)). Estos tratamientos biológicos proporcionan una eficacia significativa en el corto y mediano plazo en muchos pacientes con RA (Elliott, M. J., Lancet, 344: 1125-1127, (1994); Moreland, L. W., N Engl J Med, 3377: 141-147, (1997); Campion, G. V., *Arthritis Rheum*, 39: 1092-1101, (1996); Feldmann, M., Nat Immunol, 2: 771-773, (2001)). Aunque estos fármacos son bien tolerados y tienen un buen perfil de seguridad global, sigue habiendo una necesidad en la técnica de fármacos adicionales que puedan inhibir las citoquinas pro-inflamatorias o estimular las citoquinas anti-inflamatorias.

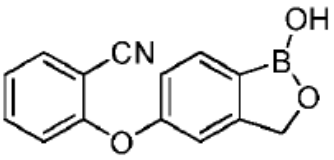
Basándose en este concepto, se examinaron varios tipos de moléculas pequeñas para poner a prueba su habilidad en la regulación de múltiples citoquinas y exploramos sus potenciales aplicaciones clínicas para el tratamiento de una variedad de enfermedades relacionadas con la inflamación.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la invención provee un compuesto para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, la artritis, la artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, un trastorno neurodegenerativo, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia renal, pancreatitis, alergias, anemia, arteriosclerosis, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una complicación relacionada con la quimioterapia/radioterapia, diabetes tipo I, diabetes de tipo II, una enfermedad del hígado, un trastorno gastrointestinal, una enfermedad oftalmológica, conjuntivitis alérgica, retinopatía diabética, el síndrome de Sjogren, uveítis, un trastorno pulmonar, una enfermedad renal, caquexia relacionada con VIH, la malaria cerebral, la espondilitis anquilosante, lupus, dermatitis, lepra, fibromialgia, dermatitis de contacto, eczema, enfermedad del ojo seco y enfermedad de Behcet en un ser humano o animal, el compuesto que tiene una estructura que se selecciona entre:



y



o un anhídrido, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un segundo aspecto, la invención provee una formulación farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, artritis, artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, un trastorno neurodegenerativo, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia renal, pancreatitis, alergias, anemia, arteriosclerosis, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una complicación relacionada con la radiación/quimioterapia, diabetes tipo I, diabetes tipo II, una enfermedad del hígado, un trastorno gastrointestinal, una enfermedad oftalmológica, conjuntivitis alérgica, retinopatía diabética, el síndrome de Sjogren, uveítis, un trastorno pulmonar, una enfermedad renal, caquexia relacionada con el VIH, malaria cerebral, espondilitis anquilosante, lupus, dermatitis, lepra, fibromialgia, dermatitis de contacto, eczema, enfermedad de ojo seco y la enfermedad de Behcet en un ser humano o animal, que comprende un compuesto de la invención.

En un tercer aspecto, la invención provee una formulación farmacéutica tópica para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, artritis, artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, un trastorno neurodegenerativo, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia renal, pancreatitis, alergia, anemia, arteriosclerosis, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una complicación relacionada con la quimioterapia/radioterapia, diabetes tipo I, diabetes de tipo II, una enfermedad del hígado, un trastorno gastrointestinal, una enfermedad oftalmológica, conjuntivitis alérgica, retinopatía diabética, el síndrome de Sjogren, uveítis, un trastorno pulmonar, una enfermedad renal, caquexia relacionada con el VIH, malaria cerebral, la espondilitis anquilosante, lupus, dermatitis, lepra, fibromialgia, dermatitis de contacto, eczema, enfermedad del ojo seco y la enfermedad de Behcet en un ser humano o animal, la formulación comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 describe el grado en el cual los compuestos de la invención inhibieron cada uno de cuatro citoquinas: TNF-α, IL-1β, IFN-γ, e IL-4.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones y abreviaturas

Las abreviaturas utilizadas en este documento generalmente tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas.

"Compuesto de la invención", como se utiliza en este documento se refiere a los compuestos discutidos en el presente documento, las sales farmacéuticamente aceptables y los profármacos de estos compuestos.

La "inhibición" y "bloqueo" se usan indistintamente en este documento para referirse al bloqueo parcial o completo de la expresión de una citoquina pro-inflamatoria, lo que conduce a una disminución en la cantidad de la citoquina en el sujeto o paciente.

Por cantidad "eficaz" de un fármaco, formulación, o permeante se quiere decir una cantidad suficiente de un agente activo para proporcionar el efecto local o sistémico deseado. Una cantidad "tópicamente eficaz", "cosméticamente eficaz", "farmacéuticamente eficaz" o "terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del fármaco, necesaria para ocasionar el resultado terapéutico deseado.

"Tópicamente eficaz" se refiere a un material que, cuando se aplica a la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas produce un resultado farmacológico deseado ya sea localmente, en el lugar de aplicación o sistémicamente como resultado de paso transdérmico de un ingrediente activo en el material.

"Cosméticamente eficaz" se refiere a un material que, cuando se aplica a la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas, produce un resultado cosmético deseado, localmente en el lugar de aplicación de un ingrediente activo en el material.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos de la invención que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en este documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de bases se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte apropiado. Ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácido se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un solvente inerte apropiado. Ejemplos de

sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o de fósforo y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen las sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge et al, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas, que permiten que los compuestos se conviertan en cualquier sal de adición de base o de ácido.

Las formas neutras de los compuestos preferiblemente se regeneran poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando los compuestos originales de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares.

Además de las formas de sal, la presente invención provee compuestos que están en una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos o complejos descritos en este documento fácilmente sufren cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir a los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sea radiactivo o no, están destinadas a ser abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier medio portador o formulación que proporciona la entrega apropiada de una cantidad eficaz de un agente activo tal como se define en el presente documento, no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del agente activo, y que es suficientemente no tóxica para el huésped o paciente. Los portadores representativos incluyen agua, aceites, tanto vegetales como minerales, bases de crema, bases de loción, bases de ungüentos y similares. Estas bases incluyen agentes de suspensión, espesantes, potenciadores de la penetración, y similares. Su formulación es bien conocida por aquellos en la técnica de cosméticos y productos farmacéuticos tópicos. La información adicional relativa a los portadores se puede encontrar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005).

"Portador tópico farmacéuticamente aceptable" y los términos equivalentes se refieren a portadores farmacéuticamente aceptables, como se ha descrito anteriormente en este documento, apropiados para aplicación tópica. Un vehículo líquido o crema inactivo capaz de suspender o disolver el(los) agente(s) activo(s), y que tiene las propiedades de ser no tóxico y no inflamatorio cuando se aplica a la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas es un ejemplo de una farmacéuticamente aceptable portador tópico. Este término está destinado específicamente para abarcar materiales portadores aprobados para su uso en cosméticos tópicos también.

El término "aditivo farmacéuticamente aceptable" se refiere a los conservantes, antioxidantes, fragancias, emulsionantes, colorantes y excipientes conocidos o utilizados en el campo de la formulación del fármaco y que no dificulten indebidamente con la eficacia de la actividad biológica del agente activo, y que es suficientemente no tóxica para el huésped o paciente. Los aditivos para formulaciones tópicas son bien conocidos en la técnica, y se puede adicionar a la composición tópica, siempre y cuando sean farmacéuticamente aceptables y no perjudiciales para las células epiteliales o su función. Además, no deben causar deterioro en la estabilidad de la composición. Por ejemplo, cargas inertes, anti-irritantes, agentes de pegajosidad, excipientes, fragancias, opacificantes, antioxidantes, agentes gelificantes, estabilizantes, surfactantes, emolientes, agentes colorantes, conservantes, agentes reguladores, otros potenciadores de permeación, y otros componentes convencionales de formulaciones para administración tópica o transdérmica como se conocen en la técnica.

Los términos "mejora", "potenciación de la penetración" o "activadores de la penetración" se refieren a un aumento en la permeabilidad de la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas a un fármaco, con el fin de aumentar la velocidad a la que el fármaco penetra por la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas. La permeación reforzada efectuada a través del uso de tales potenciadores se puede observar, por ejemplo, mediante la medición de la velocidad de difusión del fármaco a través de la piel animal o humana, uñas, pelo, garras o pezuñas usando un aparato de célula de difusión. Una célula de difusión se describe por Merritt et al. Diffusion Apparatus for Skin Penetration, *J of Controlled Release*, 1 (1984) pp. 161-162. El término "potenciador de la permeación" o "potenciador de la penetración" tiene la intención de que un agente o una mezcla de agentes, solo o en combinación, actúe para aumentar la permeabilidad de la piel, uñas, cabello o pezuñas a un fármaco.

El término "excipientes" se conoce convencionalmente en el sentido de portadores, diluyentes y/o vehículos utilizados en la formulación de composiciones de fármacos eficaces para el uso deseado.

El término "administración tópica" se refiere a la aplicación de un agente farmacéutico a la superficie externa de la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas, de tal manera que el agente atraviesa la superficie externa de la piel, las uñas, el pelo, las garras o las pezuñas y entra en los tejidos subyacentes. La administración tópica incluye la aplicación de la composición a la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas intactas, o una herida de la piel abierta, discontinua o en carne viva, las uñas, pelo, garras o pezuñas. La administración tópica de un agente farmacéutico puede dar lugar a una distribución limitada del agente a la piel y los tejidos circundantes o, cuando se retira el agente de la zona de tratamiento por el torrente sanguíneo, puede resultar en la distribución sistémica del agente.

El término "administración transdérmica" se refiere a la difusión de un agente a través de la barrera de la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas, resultante de la administración tópica u otra aplicación de una composición. El estrato córneo actúa como una barrera y unos agentes farmacéuticos son capaces de penetrar la piel intacta. En contraste, la epidermis y la dermis son permeables para muchos solutos y la absorción de fármacos por lo tanto se produce más fácilmente a través de la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas que se desgasta o de otra manera despoja del estrato córneo para exponer la epidermis. La administración transdérmica incluye la inyección u otra administración a través de cualquier porción de la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas o la membrana mucosa y la absorción o penetración a través de la porción restante. La absorción a través de la piel, las uñas, el pelo, la garras o pezuñas intactas, se puede mejorar colocando el agente activo en un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado antes de la aplicación a la piel, las uñas, el pelo, la garras o las pezuñas. La administración tópica pasiva puede consistir en aplicar el agente activo directamente al sitio de tratamiento en combinación con emolientes o potenciadores de la penetración. Como se utiliza en este documento, la administración transdérmica se pretende que incluya la administración por permeación a través o más allá del tegumento, i.e., la piel, las uñas, el pelo, las garras o las pezuñas.

II. Introducción

La presente divulgación se refiere a métodos de tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación asociadas con la expresión de citoquinas pro inflamatorias y/o expresión anti-inflamatoria reducida. Los métodos de la presente divulgación implican administrar a un ser humano o un animal en necesidad de dicho tratamiento uno o más compuestos de la invención, ya sea solo o como parte de una formulación farmacéutica. En una realización preferida, el compuesto que está siendo administrado está en una cantidad suficiente para tratar la enfermedad relacionada con la inflamación, mediante la inhibición de la expresión de citoquinas pro-inflamatorias y/o por la estimulación de citoquinas anti-inflamatorias, pero menos que suficiente para inhibir sustancialmente las quinasas dependientes de las ciclinas (CDK).

En una realización ejemplar, la invención provee un anhídrido de los compuestos descritos en el presente documento.

La divulgación provee un método para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con la inflamación en un ser humano o un animal, comprendiendo dicho método la administración al ser humano o al animal, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

El método puede comprender además la administración de dicho compuesto como parte de una formulación farmacéutica, dicha formulación que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización ejemplar, el compuesto está en una cantidad suficiente para tratar la enfermedad relacionada con la inflamación, mediante la inhibición de la expresión de citoquinas pro-inflamatorias o mediante la estimulación de la expresión de citoquinas anti-inflamatorias, pero la cantidad es menor que la suficiente para inhibir sustancialmente las quinasas dependientes de las ciclinas.

El compuesto se puede administrar a una concentración suficiente para inhibir una citoquina que es un miembro seleccionado de IL-1α, β, IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, TNF-α, LT, LIF, Oncostatina, e IFNc1α, β, γ. El compuesto se puede administrar a una concentración suficiente para estimular la expresión de una citocina que es un miembro seleccionado de IL-4, IL-10, IL-11, W-13 y TGF-β. El compuesto puede estar en una cantidad suficiente para tratar la enfermedad relacionada con la inflamación, mediante la inhibición de la expresión de citoquinas pro-inflamatorias o mediante la estimulación de la expresión de citoquinas anti-inflamatorias, pero la cantidad es menor que

suficiente para inhibir sustancialmente las quinasas dependientes de la ciclina. En una realización ejemplar, el animal es un ser humano.

La divulgación también provee un método para inhibir la producción de una proteína, citoquinas inflamatorias por células capaces de producir dicha proteína, citoquinas inflamatorias, que comprenden dicho método: la combinación de dichas células con una cantidad terapéutica de un compuesto de la invención, en donde se inhibe la producción de dicha citoquina inflamatoria por dichas células. La cantidad terapéutica puede ser suficiente para inhibir la producción de dicha proteína citoquina inflamatoria entre aproximadamente 50% y aproximadamente 99%. La divulgación también proporciona un método para inhibir una respuesta inflamatoria en un ser humano o un animal, comprendiendo dicho método: poner en contacto dicho humano o animal con una cantidad terapéutica de un compuesto de la invención, en donde se inhibe dicha respuesta inflamatoria.

IV. Indicaciones terapéuticas de los compuestos de la invención

Se debe entender que los presentes métodos incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de una enfermedad relacionada con la inflamación con un compuesto de la invención. En una realización, la invención provee un compuesto de la invención, una formulación farmacéutica de la invención o una formulación farmacéutica tópica de la invención para uso en el tratamiento o prevención de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en: la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y la dermatitis atópica.

En una realización, la invención provee un compuesto de la invención, una formulación farmacéutica de la invención o una formulación farmacéutica tópica de la invención para uso en el tratamiento o la prevención de la psoriasis.

En una realización, la invención provee un compuesto de la invención, una formulación farmacéutica de la invención o una formulación farmacéutica tópica de la invención para uso en el tratamiento o prevención de la dermatitis.

En una realización, la invención provee un compuesto de la invención, una formulación farmacéutica de la invención o una formulación farmacéutica tópica de la invención para uso en el tratamiento o prevención de la dermatitis atópica.

En una realización, la invención provee un compuesto de la invención, una formulación farmacéutica de la invención o una formulación farmacéutica tópica de la invención para uso en el tratamiento o prevención de la dermatitis de contacto.

En una realización, la invención provee un compuesto de la invención, una formulación farmacéutica de la invención o una formulación farmacéutica tópica de la invención para uso en el tratamiento o prevención de la artritis.

En una realización, la invención provee un compuesto de la invención, una formulación farmacéutica de la invención o una formulación farmacéutica tópica de la invención para uso en el tratamiento o prevención de la artritis reumatoide.

En una realización, la invención provee un compuesto de la invención, una formulación farmacéutica de la invención o una formulación farmacéutica tópica de la invención para uso en el tratamiento o prevención de la artritis psoriásica.

En una realización, la invención provee un compuesto de la invención, una formulación farmacéutica de la invención o una formulación farmacéutica tópica de la invención para uso en el tratamiento o la prevención de eczema.

La divulgación provee métodos de prevención o tratamiento de enfermedades mediadas por citoquinas que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, el compuesto es el 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol. Tales enfermedades mediadas por la citoquinas incluyen periodontitis, enfermedad del ojo seco, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis psoriásica, artritis traumática, artritis rubéola, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad injerto contra huésped, lupus eritematoso sistémico, síndrome de choque tóxico, síndrome de intestino irritable, degeneración muscular, rechazos de aloinjertos, pancreatitis, insulinitis, glomerulonefritis, nefropatía diabética, fibrosis renal, insuficiencia renal crónica, la gota, lepra, sinovitis aguda, síndrome de Reiter, artritis gotosa, enfermedad de Behcet, espondilitis, endometriosis, condiciones inflamatorias no articulares, tales como las condiciones del síndrome de disco intervertebral, bursitis, tendinitis, tenosinovitis o síndrome fibromiálgico; y dolor agudo o crónico, incluyendo, pero no limitando a dolor neurológico, neuropatías, polineuropatías, polineuropatías relacionadas con la diabetes, trauma, la migraña, la tensión y la cefalea en racimos, enfermedad de Horton, úlceras varicosas, neuralgias, dolor músculo-esquelético, dolor osteo-traumático, fracturas, algodistrofia, espondiloartritis, fibromialgia, el dolor del miembro fantasma, dolor de espalda, dolor vertebral, dolor después de la cirugía, la ciática inducida de disco intervertebral herniado, dolor relacionado con el cáncer, dolor vascular, dolor visceral, el parto, o dolor relacionado con el VIH. Otras enfermedades mediadas por las citoquinas son la alergia, una enfermedad metabólica, una complicación relacionada con la quimioterapia/radioterapia; diabetes tipo I; diabetes tipo II; una enfermedad del hígado; un trastorno gastrointestinal; una enfermedad oftalmológica; conjuntivitis alérgica; retinopatía diabética; Síndrome de Sjogren; uvetitis; un trastorno pulmonar, una enfermedad renal; dermatitis; caquexia

relacionada con el VIH; malaria cerebral; espondilitis anquilosante; lepra; anemia; fibromialgia, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca crónica, endotoxemia, lesión por reperfusión, la isquemia reperfusión, la isquemia miocárdica, la reestenosis, trombosis, la angiogénesis, enfermedad coronaria, enfermedad arterial coronaria, síndrome coronario agudo, la arteritis de Takayasu, la insuficiencia cardíaca tal como la insuficiencia cardíaca, estenosis de la válvula aórtica, cardiomiopatía, miocarditis, vasculitis, reestenosis vascular, enfermedad valvular o bypass de la arteria coronaria; hipercolesterolemia, enfermedades o condiciones relacionadas con la coagulación de la sangre o la fibrinolisis, tales como por ejemplo, trombosis venosa aguda, embolia pulmonar, trombosis durante el embarazo, necrosis de la piel hemorrágica, coagulación intravascular diseminada aguda o crónica (DIC), la formación de coágulos de la cirugía, largo reposo en cama o largos periodos de inmovilización, trombosis venosa, meningococcemia fulminante, accidentes cerebrovasculares trombóticos agudos, oclusión coronaria aguda, oclusión arterial periférica aguda, embolia pulmonar masiva, trombosis de la vena axilar, trombosis venosa iliofemoral masiva, arteria ocluida o cánulas venosa, cardiomiopatía, enfermedad venooclusiva del hígado, hipotensión, disminución del gasto cardíaco, disminución de la resistencia vascular, hipertensión pulmonar, la distensibilidad pulmonar disminuida, leucopenia o trombocitopenia; o aterosclerosis. Sin embargo, otros son la conjuntivitis alérgica, uveítis, glaucoma, neuritis óptica, isquemia retiniana, retinopatía diabética, daño óptico inducido por láser, o cirugía o vitreorretinopatía proliferativa inducida por trauma. Enfermedades mediadas por citoquinas incluyen, además, la rinitis alérgica, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, inflamación pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis, hipersecreción de moco, silicosis, infección por SARS y la inflamación de las vías respiratorias. También se incluyen la psoriasis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, o acné. Sin embargo, otras enfermedades mediadas por citoquinas son síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, meningitis viral y bacteriana, traumatismo del SNC, lesión de la médula espinal, espasmos, convulsiones, atrofia olivopontocerebelar, complejo de demencia del SIDA, síndromes de MERRF y MELAS, enfermedad de Leber, encefalopatía de Wemicke, el síndrome de Rett, homocisteinuria, hiperprolinemia, hiperhomocisteinemia, hiperglicinemia no cetósica, aminoaciduria hidroxibutírico, la deficiencia de sulfito oxidasa, enfermedad sistemas combinados, encefalopatía por plomo, el síndrome de Tourett, encefalopatía hepática, adicción a fármacos, tolerancia a las drogas, dependencia a las drogas, la depresión, la ansiedad y la esquizofrenia, aneurisma, o epilepsia. Las enfermedades mediadas por citoquinas pueden incluir enfermedades de resorción ósea, osteopetrosis, osteoporosis, o la osteoartritis. También se incluyen la diabetes, la caquexia sistémica, caquexia secundaria a la infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), obesidad, anorexia o bulimia nerviosa. Adicionalmente, la enfermedad mediada por la citoquina puede ser sepsis, HIV, HCV, la malaria, la artritis infecciosa, leishmaniasis, enfermedad de Lyme, cáncer, incluyendo pero no limitando al cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico, linfoma de no Hodgkin, o linfoma folicular, la enfermedad de Castleman, o resistencia a los fármacos.

La divulgación provee métodos para tratar enfermedades mediadas por neutrófilos que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, en donde la enfermedad mediada por neutrófilos es el asma bronquial, rinitis, gripe, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesión térmica, síndrome de distrés respiratorio adulto (ARDS), lesión de órganos múltiples secundarios al trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda, hemodiálisis, leucoféresis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos, o enterocolitis necrotizante.

Preferiblemente, el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson; la enfermedad inflamatoria intestinal se selecciona entre el que consiste en: la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; la complicación gastrointestinal es la diarrea; la enfermedad hepática se selecciona del grupo que consiste en: una hepatitis autoinmune, hepatitis C, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, o insuficiencia hepática fulminante; el trastorno gastrointestinal se selecciona del grupo que consiste de: enfermedad celíaca y colitis no específica; la enfermedad ósea es la osteoporosis; el trastorno pulmonar se selecciona del grupo que consiste en: rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la inflamación granulomatosa crónica, fibrosis quística, y sarcoidosis; la enfermedad cardiovascular se selecciona del grupo que consiste de: enfermedad cardíaca aterosclerótica, insuficiencia cardíaca congestiva y la reestenosis; y la enfermedad renal se selecciona del grupo que consiste en: glomerulonefritis y vasculitis.

La enfermedad puede ser la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), incluyendo específicamente la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La enfermedad a tratar puede ser artritis, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, o enfermedad de Parkinson. La enfermedad puede ser la enfermedad relacionada post-radioterapia o aterosclerosis. La enfermedad puede ser la dermatitis atópica. La enfermedad puede ser la queratosis actínica.

Preferiblemente, el compuesto está en una cantidad para inhibir la expresión de citocinas proinflamatorias y/o para estimular la expresión de citoquinas anti-inflamatorias. En una realización ejemplar, el compuesto es el 5-(4-cianofenoxi) -1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol. En una realización, el compuesto está preferiblemente en una cantidad para inhibir al menos 30 a 100% de expresión de una o más de las citoquinas pro-inflamatorias seleccionadas del grupo que consiste en: IL-1α, β, IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23,TNF-α, LT, LIF, Oncostatina, e IFNc1α, β, γ. En una realización ejemplar, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos 40 a 100% de expresión de una o más de las citoquinas pro-inflamatorias. En una realización ejemplar, el compuesto está en una cantidad para inhibir al

menos 50 a 100% de expresión de una o más de las citoquinas pro-inflamatorias. En una realización ejemplar, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos 60 a 100%. En una realización ejemplar, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos 70 a 100%. En una realización ejemplar, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos 30 a 70% de expresión de una o más de las citoquinas pro-inflamatorias. En una realización ejemplar, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos el 40 a 90% de expresión de una o más de las citoquinas pro-inflamatorias. En una realización ejemplar, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos 45 a 80% de expresión de una o más de las citoquinas pro-inflamatorias. En una realización ejemplar, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos 55 a 75% de expresión de una o más de las citoquinas pro-inflamatorias. En una realización ejemplar, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos un 75 a un 98% la expresión de una o más de las citoquinas pro-inflamatorias. En una realización ejemplar, el compuesto está en una cantidad para inhibir entre aproximadamente 50% y aproximadamente 99% de expresión de una o más de las citoquinas pro-inflamatorias. En otra realización, el compuesto está preferiblemente en una cantidad para estimular la expresión citoquinas anti-inflamatorias. En esta realización, el compuesto está preferiblemente en una cantidad para aumentar la citoquina anti-inflamatoria seleccionada entre el grupo que consiste en: citocinas IL-4, IL-10, IL-11, W-13 o TGF-β en al menos 25 %, más preferiblemente al menos 50%, y más preferiblemente al menos 75%.

La divulgación provee un método de uso de una clase de pequeñas moléculas que contienen boro para el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con la inflamación en seres humanos o animales. En una realización ejemplar, la molécula pequeña es un compuesto descrito en el presente documento. En una realización ejemplar, el compuesto es el 5-(4-cianofenoxi) -1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol. Estas enfermedades relacionadas con la inflamación incluyen, pero no se limitan a enfermedades inflamatorias del intestino (IBD), psoriasis, artritis reumatoide (RA), esclerosis múltiple (MS), trastornos neurodegenerativos, enfermedad cardiovascular (CVD) y aterosclerosis, y enfermedad metabólica (el síndrome metabólico y la diabetes), así como la inflamación relacionada con la infección.

La divulgación también proporciona un método de tratamiento de una enfermedad relacionada con la inflamación asociada con los niveles de expresión de citoquinas, que comprende administrar a un ser humano o un animal en necesidad de dicho tratamiento, el compuesto de la invención.

En una realización, el animal que está siendo tratado es un miembro seleccionado entre un ser humano, un caballo, una vaca y un cerdo. En una realización ejemplar, el animal es un ser humano.

La divulgación provee un método de inhibición de una citocina que es un miembro seleccionado de IL-1β, IL-4, TNF-α e IFNγ. En este método, la citoquina se pone en contacto con un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, el compuesto es el 5-(4-cianofenoxi) -1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol. El Factor-α de necrosis tumoral (TNF-α) y la interleucina-1 (IL-1) son citoquinas proinflamatorias que median las respuestas inflamatorias asociadas con agentes infecciosos y otras tensiones celulares. Se cree que, la sobreproducción de citoquinas tales como IL-1 y TNF-α subyace a la progresión de muchas enfermedades inflamatorias, incluyendo la artritis reumatoide (RA), enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, choque por endotoxinas, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, insuficiencia cardíaca congestiva, y psoriasis entre otros (Dinarello, C. A. et al., Rev. Infect. Diseases 1984, 6:51; Salituro et al., Curr. Med. Chem. 1999, 6:807-823; Henry et al., Drugs Fut. 1999, 24:1345-1354). Un enfoque terapéutico aceptado para la intervención farmacológica potencial en estas condiciones es la reducción de citoquinas proinflamatorias tales como TNF-α (también denominadas como TNFa) y la interleucina-1β (IL-1 b).

La Enfermedad Inflamatoria del Intestino (IBD): IBD comprende la enfermedad de Crohn (CD) y la colitis ulcerosa (UC), que son dos enfermedades crónicas relacionadas con la inflamación, superpuestas del tracto gastrointestinal, provocadas por la desregulación del sistema inmune (Rutgeerts, P., Aliment *Pharmacol Ther*, 17: 185-192 (2003)). Los pacientes con IBD tienen una función defectuosa de la barrera epitelial intestinal, lo que permite la colonización bacteriana de los epitelios. Como resultado, los productos bacterianos y citocinas pro-inflamatorias (TNF-α, IL-1 e IL-6) causan una estimulación inflamatoria persistente. Los antígenos bacterianos se introducen en el sistema inmune por los macrófagos y las células dendríticas de la mucosa. En respuesta, los fagocitos intestinales (principalmente monocitos y neutrófilos) proliferan y aumentan la expresión y secreción de citoquinas pro-inflamatorias.

Psoriasis: Las citocinas son mensajeros intercelulares que tienen un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de la inflamación cutánea. Se ha reportado que un número de citoquinas juega un papel crucial en la patogénesis de los trastornos inflamatorios de la piel. IL-1, TNF-α, e IFN-γ induce la expresión de ICAM-1 y complejo de mayor histocompatibilidad de clase II (MHC) (Dustin, M. L., J Immunol, 137: 245-254, (1986); Strange, P., *J Invest Dermatol*, 102: 150-154, (1994)). IL-1, TNF-α, y el factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos son capaces de inducir la activación, maduración y migración de las células dendríticas, y la IL-1 activa las células mastoides (50). IL-6 y TGF-α potencian la proliferación de queratinocitos. IL-1, TNF-α, TGF-α, y VEGF inducen la angiogénesis y atraen las células inflamatorias (Grossman, R. M., Proc Natl Acad Sci USA, 86: 6367-6371, (1989); Schreiber, A. B., Science, 232: 1250-1253, (1986); Detmar, M., J Exp Med, 180: 1141-1146, (1994)). La primacía de las citocinas en la obtención de respuestas inmunes cutáneas las hace en un objetivo muy atractivo para los nuevos modificadores de la respuesta biológica (Williams, J. D., Clin Exp Dermatol, 27: 585-590, (2002)).

La artritis reumatoide (RA): El papel de la red de citoquinas en la mediación de la inflamación y la destrucción articular en la RA ha sido investigado ampliamente en los últimos años. Además del TNF-α, IL-1 juega un papel fundamental en la patogénesis y las manifestaciones clínicas de RA (54). La capacidad de IL-1 para conducir la inflamación y erosión articular y para inhibir los procesos de reparación del tejido se ha establecido claramente en sistemas *in vitro* y en modelos animales, y el alivio de los síntomas inflamatorios en pacientes con RA se ha logrado por medio del bloqueo de IL-1 (Bresnihan, B., *Arthritis Rheum*, 41: 2196-2204, (1998)). IL-6 es una citocina multifuncional que regula la respuesta inmune, la hematopoyesis, la respuesta de fase aguda, y la inflamación. La desregulación de la producción de IL-6 está implicada en la patología de varias enfermedades, incluyendo RA. Un enfoque terapéutico para bloquear la señal de IL-6 se ha llevado a cabo mediante el uso de anticuerpos anti-IL-6R humanizado para RA, entre otras enfermedades (Ito, H., Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2: 125-130, (2003); Ishihara, K *Cytokine Growth Factor Rev*, 13: 357-368, (2002)). IL-10 es una citoquina antiinflamatoria. Se ha demostrado que la expresión de IL-10 previene la artritis o mejora la enfermedad en modelos animales (57, 58). Si bien es evidente que las citoquinas tales como TNF-α, IL-1, IL-6 y IL-10 tienen papeles independientes, actúan en concierto en la mediación de ciertos procesos fisiopatológicos en la RA. El hallazgo de una clase de moléculas descritas en esta invención, que son capaces de modular estos diferentes citocinas, resultará en progreso terapéutico dramático en el tratamiento de RA.

La esclerosis múltiple (MS): La MS es un trastorno inflamatorio autoinmune. Aunque la causa de que el cuerpo ataque su propia mielina en pacientes con MS sigue sin estar claro, las citoquinas desreguladas están claramente implicadas en el proceso de la enfermedad. Uso de la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), un modelo ampliamente utilizado para los estudios de MS en base a similitudes autoinmunes, histopatológicos, genéticos y clínicos, se ha demostrado que en la etapa activa temprana, tanto EAE y MS se caracterizan por la presencia de manguitos perivasculares inflamatorios difundidos en el SNC, un proceso en donde las citoquinas quimiotácticas (quimiocinas) juegan un papel importante. Hay evidencia de que la expresión de quimiocinas (miembros de la familia de IL-8) durante la inflamación autoinmune del SNC está regulada por algunas citoquinas pro-inflamatorias, tales como TNF (Glabinski, A. R., *Scand J Immunol*, 58: 81-88, (2003)). Las funciones de otras citoquinas pro-/anti-inflamatorias tales como IL-1.beta, IL-6 e IL-10 también fueron confirmadas en modelos animales de EAE (Diab, A., *J Neuropathol Exp Neurol*, 56: 641-650, (1997); Samoilova, E. B., *J Immunol*, 161: 6480-6486, (1998); Robertson, J., *J Cell Biol*, 155: 217-226, (2001)), así como en seres humanos (de Jong, B. A., *J Neuroimmunol*, 126: 172-179, (2002)). IL-1β está presente en las lesiones de MS. El antagonista del receptor IL-1 (IL-1ra) modera la inducción de encefalomielitis autoinmune experimental (EAE). El aumento del riesgo de MS se ha visto en individuos con IL-1 alta (relación de producción 3 sobre IL-1Ra y relación de producción de TNF alta sobre IL-10 (de Jong, B. A., *J Neuroimmunol*, 126: 172-179, (2002))

Trastornos neurodegenerativos: Enfermedad de Alzheimer (AD) y la enfermedad de Parkinson (PK) son las 2 enfermedades neurodegenerativas más comunes relacionadas con la neuroinflamación. La neuroinflamación es una característica de tejido patológicamente afectado en varios trastornos neurodegenerativos. Estos cambios se observan sobre todo en las áreas del cerebro afectadas de los casos de AD (McGeer, E. G., *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27: 741-749, (2003)). El papel de las citocinas se ha implicado en la patogénesis de la AD, aunque el mecanismo por el cual las citoquinas contribuyen a la patogénesis no se entiende completamente. En AD, las microglias, especialmente las asociadas con los depósitos de amiloide, tienen un fenotipo que es coherente con un estado de activación, incluyendo la inmunoreactividad con anticuerpos para antígenos de mayor histocompatibilidad clase II y para citoquinas inflamatorias, IL-1 β y TNF-α (Dickson, D. W., *Glia*, 7: 75-83, (1993)). Una de las principales características neuropatológicas de la AD es la deposición cerebral de las placas seniles que se componen principalmente de beta péptido amiloide tóxico (Abeta), que se genera a partir de una familia de proteínas precursoras que contienen Abeta (AbetaPP). Se ha demostrado que, las citocinas estimulan la expresión de genes de transcripción de AbetaPP. El análisis de ligamiento genético del lugar de inicio-agente de control en AD y PK reveló una asociación significativa de AD con glutatión S-transferasa, genes omega-1 y 2 (GSTO1, GSTO2). La función de GSTO1 parece estar relacionada con el procesamiento posterior a la traducción de la citoquina pro-inflamatoria IL-1β (Laliberte, RE, *J Biol Chem*, 278: 16.567-16578, (2003)).

Inflamación relacionada con la post-radioterapia: Las enfermedades inflamatorias relacionadas con los daños por radiación en el recto y el colon sigmoide son las complicaciones más frecuentes con la radioterapia para el cáncer en la región pélvica, lo que incluye los cánceres de cuello uterino, el útero, la próstata, la vejiga y los testículos. La proctosigmoiditis por radiación es la forma aparente clínicamente más común de daño del colon después de la irradiación pélvica con una incidencia de 5% a 20%. Los pacientes suelen presentar síntomas de tenesmo, sangrado, diarrea de bajo volumen y dolor rectal. En raras ocasiones, se pueden desarrollar obstrucción de grado bajo o tractos fistulosos en órganos adyacentes.

El mecanismo de terapia de radiación es a través del daño al ADN en células que proliferan activamente. Los daños patológicos después de la terapia de radiación localizada en el intestino/colon se pueden dividir en fases agudas y crónicas. Los cambios patológicos iniciales incluyen una pérdida de linfocitos en la lámina propia y daño microscópico de la mucosa células epiteliales y células endoteliales vasculares. Estos cambios se manifiestan como embotamiento de las vellosidades y una disminución de células regenerativas de las criptas y son seguidos por edema submucoso marcado con el aumento de la permeabilidad vascular.

La endarteritis progresiva parece ser el principal mecanismo por el cual se producen los efectos crónicos, que más tarde se manifiestan como fibrosis progresiva que conduce a la atrofia de la mucosa, la formación de estenosis, y trombosis, causando daño isquémico secundario. La colitis por radiación en la fase crónica demuestra una distorsión de la cripta muy significativa, telangiectasia vascular y fibrosis de la lámina propia. Curiosamente, algunos de estos cambios patológicos también están presentes en IBD de mucho tiempo (Haboubi, N. Y., J *Clin Pathol*, 45: 272, (1992).

Por lo tanto, las citoquinas pueden jugar un papel clave entre diversas enfermedades gastrointestinales en las que la inflamación exhibe una parte significativa. Los estudios recientes se han centrado en el papel crucial de citoquinas en la IBD crónica (Brynskov, J., *Gut*, 33: 55-58, (1992); Matsuura, T., *Gastroenterology*, 104: 448-458, (1993); Beagley, K. W., *Gastroenterol Clin North Am*, 21: 347-366, (1992); MacDermott, R. P., *Med Clin North Am*, 78: 1207-1231, (1994); Isaacs, K. L., *Gastroenterology*, 103: 1587-1595, (1992); Indaram, A. V., World J Gastroenterol, 6: 49-52, (2000)). Para dilucidar el papel de las citocinas en la proctitis por radiación, Indaram et al. (Indaram, A. V., *Am J Gastroenterol*, 95: 1221-1225, (2000)) examinó los niveles de citoquinas de la mucosa del colon en pacientes con proctitis por radiación y se compara estos valores con los obtenidos de los controles normales y pacientes con IBD. Ellos encontraron que los niveles de la mucosa de la IL-2, IL-6, y IL-8 fueron significativamente más altos y estadísticamente significativos ($p < 0,05$) tanto en mucosa enferma (5.62.+-.0.13, 1.60.+-.0.31, 21.45.+-.4.03 pg/mg) como de apariencia normal (3.83.+-.0.78, 1.36.+-.0.34, 13.45.+-.3.18 pg/mg) en el grupo de proctitis por radiación, en comparación con los de los controles normales (1.74.+-.0.23, 0.67.+-.0.05, 4.99.+-.1.39 pg/mg).

Por lo tanto, estos resultados demuestran una activación similar de citoquinas en pacientes con proctitis por radiación y la IBD. En los pacientes con proctitis por radiación se demostró que los niveles de IL-2, IL-6, IL-8 y en la mucosa fueron significativamente mayores en comparación con los controles normales. En comparación, los pacientes con IBD (UC y CD) demostraron niveles significativamente más altos de las citoquinas incluyendo IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 y en comparación con los controles normales.

La similitud en la expresión de citoquinas de mucosa en estas dos enfermedades plausiblemente se relaciona directamente con la naturaleza inflamatoria intensa de las enfermedades. Se ha postulado que esta similitud en la activación de citocinas en estas dos enfermedades puede traducirse en los cambios patológicos similares observados en la IBD crónica y proctitis por radiación. Esta hipótesis se apoya por el hecho de que el manejo médico de proctitis por radiación, aunque bastante insatisfactoria, incluye el tratamiento con diversos derivados del ácido aminosalicílico y corticosteroides administrados por vía oral o tópica. Estas opciones de tratamiento son idénticas a la gestión de la IBD.

Otras Enfermedades Relacionadas con la Desregulación de Citoquinas: Las enfermedades cardiovasculares (CVD), aterosclerosis y la enfermedad metabólica (el síndrome metabólico) también se han relacionado con la inadecuada secreción/expresión de citoquinas pro/anti-inflamatorias (DeGraba, T. J., *Adv Neurol*, 92: 29-42, (2003); von der Thusen, J. H., *Pharmacol Rev*, 55: 133-166, (2003); Schmidt, M. I.,. *Clin Chem Lab Med*, 41: 1120-1130, (2003); Virdis, A., *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 12: 181-187, (2003); Ito, T., *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2: 257-265, (2003)).

Diabetes: Un defecto fundamental en la diabetes tipo II, es la resistencia a la insulina, por el cual la insulina cae para suprimir la producción de glucosa del hígado y para promover el consumo por los tejidos periféricos, lo que resulta en hiperglucemia. Las células β pancreáticas responden a un exceso de glucosa en plasma mediante la secreción de más insulina para superar los efectos de resistencia a la insulina. Como resistencia a la insulina progresa y las células P ya no son capaces de cumplir con el requisito de que el aumento de la cantidad de secreción de insulina, los niveles de glucosa en plasma aumentan y se desarrolla la diabetes tipo II.

Muchos factores pueden contribuir a la aparición de la diabetes tipo II. Dado que el 80% de los pacientes con diabetes tipo II son obesos y la obesidad se asocia siempre con la resistencia a la insulina, los mediadores moleculares que vinculan la obesidad con la resistencia a la insulina han sido objeto de una amplia investigación. Una variedad de factores se han identificado como causas que contribuyen a la resistencia de la insulina en la obesidad y la diabetes tipo II relacionadas con la obesidad, notable la producida por el tejido adiposo, FFA (ácidos grasos libres), TNF-α, IL-6, leptina, adiponectina, y resistina. Ambos niveles de ARNm y proteínas de TNF-α se aumentaron altamente en los tejidos adiposos de los animales obesos (Hotamisligil, G. S., *Science*, 259: 87-91, (1993)) y sujetos humanos (Hotamisligil, G. S., *J Clin Invest*, 95: 2409-2415, (1995)). Todos los diferentes tipos de células en el tejido adiposo son capaces de producir citoquinas. Los adipocitos expresan los receptores de TNF-α y también son la fuente principal de TNF-α, que se cree que funciona predominantemente de una manera autocrina/paracrina en el tejido adiposo.

La exposición a largo plazo de las células cultivadas (Hotamisligil, G. S., *Proc Natl Acad Sci USA*, 91. 4854-4858, (1994)) o animales (Lang, C. H., *Endocrinology*, 130: 43-52, (1992)) a TNF-α induce resistencia a la insulina, mientras que la neutralización de TNF-α aumenta la sensibilidad a la insulina y reduce la hiperglucemia en un modelo animal de diabetes tipo II (Hotamisligil, GS, *Diabetes*, 43: 1271-1278, (1994)). La ausencia de TNF-α o receptores de TNF-α por inactivación génica mejora significativamente la sensibilidad de la insulina en modelos animales de obesidad (Uysal, K. T., Nature, 389: 610-614, (1997)).

Se han propuesto mecanismos de resistencia a la insulina inducida por TNF-α en los adipocitos, así como sistémicamente (Ruan, H., *Cytokine Growth Factor Rev*, 14: 447-455, (2003)). TNF-α inhibe la fosforilación del receptor

de insulina y el sustrato-1 del receptor de insulina (IRS-1) a través del inhibidor de quinasa-kB β (IKK-β). La activación de NF-kB por TNF-α es obligatoria para la represión de los genes abundantes de adipocitos, esenciales para la función de los adipocitos, y también es suficiente para inhibir la transcripción de genes mediada por PPAR-gamma. TNF-α también estimula la lipólisis y otra expresión de citoquinas en el tejido adiposo, y desencadena la liberación de FFA. De hecho, los niveles de FFV en plasma aumentan antes de que la hiperglucemia se manifieste en algunos modelos animales de resistencia a la insulina (Ruan, H., *Cytokine Growth Factor Rev*, 14: 447-455, (2003)). Existe una amplia evidencia que implica el exceso de FFA en plasma en la inducción y progresión de la resistencia sistémica a la insulina. En los hepatocitos, los FFA contribuyen a la producción excesiva de glucosa y de VLDL. En las células musculares, alto nivel de FFA perjudica la señalización de insulina y promueve la oxidación de FFA, lo que conduce a la disminución en gran medida glucosa ox.

En la actualidad los fármacos sensibilizadores a la insulina disponibles, que pertenecen al agonista de PPAR-gamma, inhiben el perfil de expresión génica de adipocitos inducidos por TNF-α a través de ruta NF-kB (Ruan, H., *J Biol Chem*, 278: 28181-28192, (2003). Como TNF-α derivado de adipocitos funciona como el factor autocrino o paracrino, la administración sistémica del anticuerpo TNF-α puede no ser eficaz en el bloqueo de la actividad biológica de TNF-α expresado localmente del tejido adiposo (Ofei, F., Diabetes, 45: 881-885, (1996)) NATURA, que representa un nuevo tipo de inhibidor de TNF-α de molécula pequeña, que distribuye a través de la difusión simple, podría por lo tanto ser agente eficaz para bloquear la función de TNF-α expresado localmente y potencialmente útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

La diabetes mellitus tipo I es una enfermedad autoinmune caracterizada por la infiltración de células mononucleares en los islotes de Langerhans y la destrucción selectiva de las células beta productoras de insulina. Mientras que las células T CD8 + pueden ser importantes iniciadores, las células T CD4 + (Suri, A., *Immunol Rev,* 169: 55-65, (1999)) y los macrófagos Yoon, J. W., *Autoimmunity*, 27: 109-122, (1998)), son los principales efectores celulares del proceso inmune que conduce a la muerte de las células beta. Los macrófagos activados secretan directamente IL-1β, IL-6, IL-12, TNF-α, disparador indirectamente de la producción de INF-gamma a partir de células T activadas. La participación de citoquinas como TNF-α, INF-γ, IL-β, IL-6 e IL-10, en la patogénesis de la diabetes tipo 1 ha sido bien aclarado a través de estudios de correlación de la expresión de citoquinas y el desarrollo de la diabetes tipo I, estudios de aumento de las citoquinas y estudios de deficiencia de citoquinas. (Rabinovitch, A., *Rev Endocr Metab Disord,* 4: 291-299, (2003)). Además de los anticuerpos neutralizantes de citoquinas y receptores de citoquinas solubles, los compuestos anti-inflamatorios también muestran los efectos de retrasar o prevenir la aparición de la diabetes tipo 1 en modelos animales.

En resumen, la desregulación de citoquinas está implicada en una variedad de enfermedades, incluyendo las enfermedades relacionadas con la inflamación y las normalmente no consideradas enfermedades relacionadas con la inflamación. Una molécula que es capaz de modular las citoquinas tanto pro- como anti-inflamatorias debería proporcionar beneficios terapéuticos con efectos secundarios mínimos para todos los tipos de enfermedades relacionadas con la disfunción de estos componentes de la inflamación.

V. Formulaciones farmacéuticas

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden tomar una variedad de formas adaptadas a la ruta de administración elegida. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que se pueden emplear para preparar formulaciones farmacéuticas no tóxicas que incorporan los compuestos descritos en el presente documento. Los expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de solventes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados para preparar solvatos de los compuestos de la invención, tales como agua, etanol, propilenglicol, aceite mineral, aceite vegetal y dimetilsulfóxido (DMSO) .

Las composiciones de la invención se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización o por vía rectal en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables convencionales. Se entiende además que el mejor método de administración puede ser una combinación de métodos. Se prefiere particularmente, la administración oral en forma de una píldora, cápsula, elixir, jarabe, comprimido para deshacer en la boca, pastilla, o similares. El término parenteral, como se utiliza en este documento incluye inyección subcutánea, intradérmica, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular, espinal, inyección intratecal o inyecciones similares o técnicas de infusión.

Las formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención están preferiblemente en una forma apropiada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, comprimidos para deshacer en la boca, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de formulaciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos

que son apropiados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de acción retardada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras, donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes apropiados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; y agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato sorbitán de polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes se pueden adicionar para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y gránulos apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes, excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite en agua y emulsiones agua-en-aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto; fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol; anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán; y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán de polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, y agentes aromatizantes y colorantes. Las formulaciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión, que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente parenteralmente aceptable no tóxico o solvente, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio solvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

La composición de la invención también se puede administrar en forma de supositorios, por ejemplo, para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante apropiado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Alternativamente, las composiciones se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración usados, se puede suspender o disolver en el vehículo. Ventajosamente, los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes reguladores se pueden disolver en el vehículo.

Para la administración a los animales no humanos, la composición que contiene el compuesto terapéutico se puede adicionar a la alimentación de los animales o al agua potable. Además, será conveniente formular productos para la alimentación animal y el agua potable de modo que el animal tome una cantidad apropiada del compuesto en su dieta. Será más conveniente presentar el compuesto en una composición como una premezcla para la adición al pienso o agua potable. La composición también se puede adicionar como complemento alimenticio o bebida para los seres humanos.

Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal por día y más preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg por kilogramo de peso corporal por día, son útiles en el tratamiento de la condiciones indicadas anteriormente. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo de la condición que está siendo tratada y del modo particular de administración. Las formas unitarias de dosificación contendrán generalmente entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo.

La frecuencia de dosificación también puede variar dependiendo del compuesto utilizado y la enfermedad particular tratada. Sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos, un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos se prefiere. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, la ruta de administración y velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que experimenta la terapia.

Los compuestos preferidos de la invención tendrán propiedades farmacológicas deseables que incluyen, pero no se limitan a, biodisponibilidad oral, baja toxicidad, bajo enlace de proteínas séricas y vida media deseable *in vitro* e *in vivo*. La penetración de la barrera hematoencefálica para los compuestos usados para tratar trastornos del SNC es necesaria, mientras que los bajos niveles en el cerebro de los compuestos usados para tratar trastornos periféricos son a menudo preferidos.

Los ensayos se pueden utilizar para predecir estas propiedades farmacológicas deseables. Los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte a través de monocapas de células intestinales humanas, incluyendo monocapas de células Caco-2. La toxicidad para hepatocitos cultivados se puede utilizar para predecir la toxicidad del compuesto. La penetración de la barrera hematoencefálica de un compuesto en humanos se puede predecir a partir de los niveles cerebrales de animales de laboratorio que reciben el compuesto por vía intravenosa.

El enlace de proteínas séricas se puede predecir a partir de ensayos de enlace de albúmina. Tales ensayos se describen en una revisión por Oravcova, et al. (Journal of Chromatography B (1996) volume 677, pages 1-27).

La vida media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de la dosificación de un compuesto. La vida media *in vitro* de los compuestos se puede predecir a partir de ensayos de vida media microsomal según lo descrito por Kuhnz and Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volume 26, pages 1120-1127).

La cantidad de la composición requerida para su uso en el tratamiento variará no sólo con el compuesto particular seleccionado sino también con la ruta de administración, la naturaleza de la afección a tratar y la edad y condición del paciente y será en última instancia en la discreción del médico o clínico.

V. a) Formulaciones tópicas

En una realización preferida, los compuestos de la invención se pueden utilizar empleados a través de la aplicación tópica de los compuestos descritos en el presente documento.

Las composiciones de la presente invención comprenden vehículos de fluidos o semi-sólidos que pueden incluir pero no se limitan a polímeros, espesantes, soluciones reguladoras, neutralizantes, agentes quelantes, conservantes, agentes surfactantes o emulsionantes, antioxidantes, ceras o aceites, emolientes, filtros solares, y un sistema de solvente o mezcla de solventes. El sistema de solvente o mezcla de solventes es importante para la formación, ya que es el principal responsable de disolver el fármaco. Los mejores sistemas de solventes o mezclas de solventes también son capaces de mantener niveles clínicamente relevantes del fármaco en solución a pesar de la adición de un solvente para la formulación. Las composiciones tópicas útiles en la presente invención se pueden hacer en una amplia variedad de tipos de productos. Estos incluyen, pero no se limitan a, lociones, cremas, geles, barras, pulverizadores, ungüentos, pastas, espumas, mousses, y limpiadores. Estos tipos de productos pueden comprender varios tipos de sistemas de soporte, incluyendo, pero no limitado a las partículas, nanopartículas y liposomas. Si se desea, se pueden adicionar

agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio. Las técnicas para la formulación y administración se pueden encontrar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra. La formulación se puede seleccionar para maximizar el suministro a un sitio diana deseado en el cuerpo.

Las lociones, que son preparaciones que son para ser aplicadas a la superficie de piel, uñas, pelo, garras o pezuñas sin fricción, por lo general son preparaciones líquidas o semi-líquidas en las cuales el sólido finamente dividido, ceroso, o líquido se dispersa. Las lociones por lo general contienen agentes de suspensión para producir mejores dispersiones así como compuestos útiles para localizar y mantener el agente activo en contacto con la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, o similares.

Las cremas que contienen el agente activo para la entrega de acuerdo con la presente invención son líquidos viscosos o emulsiones semisólidas, ya sea aceite-en-agua o agua-en-aceite. Las bases de crema son lavables con agua, y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase de aceite está comprendida, generalmente de vaselina o un alcohol graso, tal como alcohol estearílico o cetílico; la fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera la fase oleosa en volumen, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema, como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, es generalmente un surfactante no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

Las formulaciones de gel también se pueden utilizar en conexión con la presente invención. Como se apreciará por aquellos que trabajan en el campo de la formulación de fármacos tópicos, los geles son semisólidos. Los geles monofásicos contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente de manera uniforme en todo el líquido portador, que es por lo general acuoso, pero también pueden ser un solvente o mezcla de solventes.

Los ungüentos, que son preparaciones semisólidas, se basan normalmente en vaselina u otros derivados del petróleo. Como se apreciará por el experto en la materia, la base de ungüento específica que se utiliza es la que proporciona la entrega óptima del agente activo elegido para una formulación dada, y, preferiblemente, proporciona otras características deseadas, como, por ejemplo, emoliencia o similares. Al igual que con otros portadoress o vehículos, una base de ungüento debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), at pages 1399-1404, las bases de ungüento se pueden agrupar en cuatro clases: bases oleaginosas; bases emulsionables; bases de emulsión; y bases solubles en agua. Las bases de ungüentos oleaginosos incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Las bases de ungüento emulsionables, conocidas también como las bases de ungüento absorbentes, contienen poco o nada de agua e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxiestearina, lanolina anhidra y vaselina hidrófila. Las bases de ungüentos de emulsión son emulsiones (W/O) emulsiones agua-en-aceite o emulsiones aceite-en-agua (O/W), e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases de ungüentos solubles en agua preferidas se preparan a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable; de nuevo, se puede hacer referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, para información adicional.

Las formulaciones útiles de la invención también abarcan pulverizadores. Los pulverizadores proporcionan generalmente el agente activo en una solución acuosa y/o solución alcohólica que puede ser vaporizado sobre la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas para la administración. Tales pulverizadores incluyen los formulados para proporcionar la concentración de la solución de agente activo en el sitio de administración después de la entrega, por ejemplo, la solución de pulverización puede estar compuesta principalmente de alcohol u otro líquido volátil como en el cual el fármaco o agente activo se puede disolver. Tras la entrega a la piel, las uñas, el pelo, las garras o pezuñas, el portador se evapora, dejando el agente activo concentrado en el sitio de administración.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender portadores en fase de gel o sólidos apropiados. Ejemplos de tales vehículos incluyen, pero no se limitan a carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender un emulsionante apropiado que se refiere a un agente que mejora o facilita la mezcla y la suspensión aceite-en-agua o agua-en-aceite. El agente emulsionante utilizado en la presente memoria puede consistir en un solo agente emulsionante o puede ser un surfactante no iónico, aniónico, catiónico o anfótero o mezcla de dos o más de tales agentes surfactantes; preferido para uso en esta invención son emulsionantes no iónicos o aniónicos. Tales agentes surfactantes se describen en "McCutcheon's Detergent and Emulsifiers," North American Edition, 1980 Annual published by the McCutcheon Division, MC Publishing Company, 175 Rock Road, Glen Rock, N.J. 07452, USA.

Para uso en esta invención, se prefieren los alcoholes de alto peso molecular tales como alcohol cetearílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cera emulsionante, monoestearato de glicerilo. Otros ejemplos son diestearato de etilenglicol, triestearato de sorbitán, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán (SPAN 60), monolaurato de dietilenglicol, monopalmitato de sorbitán, dioleato de sacarosa, estearato de sacarosa (CRODESTA F-160), lauril éter de polioxietileno (BRIJ 30), estearil éter de polioxietileno (2) (BRIJ 72), estearil

éter de polioxietileno (21) (BRIJ 721), monoestearato de polioxietileno (Myrj 45), sorbitán monoestearato de polioxietileno (TWEEN 60), sorbitán monooleato de polioxietileno (TWEEN 80), sorbitán monolaurato de polioxietileno (TWEEN 20) y oleato de sodio. Colesterol y derivados del colesterol también se pueden emplear en emulsiones utilizadas externamente y promueven emulsiones w/o.

Los agentes emulsionantes no iónicos especialmente apropiados son aquellos con equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 3 a 6 para el sistema w/o y de 8 a 18 para sistema o/w, como se determina por el método descrito por Paul L. Lindner in "Emulsions and Emulsion", edited by Kenneth Lissant, published by Dekker, New York, N.Y., 1974, pages 188-190. Para uso en esta invención son más preferidos uno o más surfactantes no iónicos que producen un sistema que tiene un HLB de aproximadamente 8 a aproximadamente 18.

Ejemplos de tales emulsionantes no iónicos incluyen, pero no se limitan a "BRIJ 72", la marca comercial para un estearil éter de polioxietileno (2) que tiene un HLB de 4.9; "BRIJ 721", la marca comercial para un estearil éter de polioxietileno (21) que tiene un HLB de 15.5, "Brij 30", la marca comercial de lauril éter de polioxietileno que tiene un HLB de 9.7; "Polawax", la marca comercial de una cera emulsionante que tiene un HLB de 8.0; "Span 60", la marca comercial para monoestearato de sorbitán que tiene un HLB de 4.7; "Crodesta F-160", la marca comercial de estearato de sacarosa que tiene un HLB de 14.5. Todos estos materiales están disponibles de Ruger Chemicals Inc.; Croda; ICI Americas, Inc.; Spectrum Chemicals; y BASF. Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un agente emulsionante, cada agente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.5% en peso, preferiblemente de 0.5 a 2.0%, más preferiblemente 1.0% o 1.8%. Preferiblemente, el agente emulsionante comprende una mezcla de steareth 21 (a aproximadamente 1.8%) y Steareth 2 (a aproximadamente 1.0%).

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender emolientes apropiados. Los emolientes son materiales utilizados para la prevención o alivio de la sequedad, así como para la protección de la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas. Los emolientes útiles incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, miristato de isopropilo, alcohol estearílico, y similares. Una amplia variedad de emolientes apropiados son conocidos y se pueden utilizar en el presente documento. Véase, por ejemplo, Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 32-43 (1972), y U.S. Pat. No. 4,919,934, to Deckner et al., issued Apr. 24, 1990. Estos materiales están disponibles de Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ).

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un emoliente, cada emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a 15%, preferiblemente 0.1 a aproximadamente 3.0, más preferiblemente 0.5, 1.0, o 2.5% en peso. Preferiblemente, el emoliente es una mezcla de alcohol cetílico, miristato de isopropilo y alcohol estearílico en una proporción 1/5/2. El emoliente también puede ser una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico en una relación 1/2.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender antioxidantes apropiados, las sustancias conocidas por inhibir la oxidación. Los antioxidantes apropiados para su uso, de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, 2,4,5-trihidroxibutirofenona, 4-hidroximetil-2,6-di-*tert*-butilfenol, ácido eritórbico, guayaco goma, galato de propilo, ácido tiodipropiónico, tiodipropionato de dilaurilo, *tert*-butilhidroquinona y tocoferoles tales como la vitamina E, y similares, incluyendo sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Preferiblemente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propilo, ácido ascórbico, sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado. Estos materiales están disponibles de Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ).

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un antioxidante, la cantidad total de antioxidante presente es de aproximadamente 0.001 a 0.5% en peso, preferiblemente de 0.05 a aproximadamente 0.5% en peso, más preferiblemente 0.1%.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender conservantes apropiados. Los conservantes son compuestos adicionados a una formulación farmacéutica para actuar como un agente antimicrobiano. Entre los conservantes conocidos en la técnica como efectivos y aceptables en formulaciones parenterales son cloruro de benzalconio, bencetonio, clorhexidina, fenol, m-cresol, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, o-cresol, p-cresol, clorocresol, nitrato fenilmercúrico, timerosal, ácido benzoico, y diversas mezclas de los mismos. Véase, por ejemplo, Wallhausser, K.-H., Develop. Biol. Standard, 24: 9-28 (1974) (S. Krager, Basel). Preferiblemente, el conservante se selecciona del metilparabeno, propilparabeno y mezclas de los mismos. Estos materiales están disponibles de Inolex Chemical Co (Philadelphia, PA) o Spectrum Chemicals.

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un conservante, la cantidad total de conservante presente es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0.1 a 0.5%, más preferiblemente de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 0.15.

Preferiblemente, el conservante es una mezcla de metilparabeno y propilparabeno en una relación 5/1. Cuando se usa el alcohol como un conservante, la cantidad es normalmente de 15 a 20%.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender agentes quelantes apropiados para formar complejos con cationes metálicos que no cruzan una bicapa lipídica. Ejemplos de agentes quelantes apropiados incluyen ácido etileno diamina tetraacético (EDTA), ácido etilenglicol-bis (beta-aminoetil éter) -N,N,N', N'-tetraacético (EGTA) y ácido 8-amino-2-[(2-amino-5-metilfenoxi)metil]-6-metoxiquinolina-N,N,N',N'-tetraacético, sal de tetrapotasio (QUIN-2). Preferiblemente, los agentes quelantes son EDTA y ácido cítrico. Estos materiales están disponibles de Spectrum Chemicals.

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un agente quelante, la cantidad total de agente quelante presente es de aproximadamente 0.005% a 2.0% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.5% en peso, más preferiblemente alrededor de 0.1% en peso.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender agentes de neutralización apropiados utilizados para ajustar el pH de la formulación dentro de un intervalo farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de agentes neutralizantes incluyen, pero no se limitan a la trolamina, trometamina, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico, y ácido acético. Tales materiales están disponibles a partir de Spectrum Chemicals (Gardena, CA).

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un agente neutralizante, la cantidad total de agente neutralizante presente es de aproximadamente 0.1 en peso a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente 0.1% en peso a aproximadamente 5.0% en peso, y más preferiblemente alrededor de 1.0% en peso. El agente neutralizante se adiciona generalmente en cualquier cantidad que se requiere para llevar la formulación al pH deseado.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender agentes que aumentan la viscosidad apropiados. Estos componentes son compuestos difusibles capaces de aumentar la viscosidad de una solución que contiene polímero a través de la interacción del agente con el polímero. CARBOPOL ULTREZ 10 puede ser usado como un agente que aumenta la viscosidad. Estos materiales están disponibles en Noveon Chemicals, Cleveland, OH.

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un agente que incrementa la viscosidad, la cantidad total de agente que incrementa la viscosidad presente es desde aproximadamente 0.25% a aproximadamente 5.0% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0.25% a aproximadamente 1.0% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0.4% a aproximadamente 0.6% en peso.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender potenciadores apropiados de la penetración de las uñas. Ejemplos de potenciadores de la penetración de las uñas incluyen compuestos de mercaptano, sulfitos y bisulfitos, agentes queratolíticos y surfactantes. Los potenciadores de la penetración de las uñas apropiados para uso en la invención se describen con mayor detalle en Malhotra *et al., J. Pharm. Sci.,* 91:2, 312-323 (2002).

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender uno o más solventes apropiados. La capacidad de cualquier sustancia sólida (soluto) para disolver en cualquier sustancia líquida (solvente) depende de las propiedades físicas del soluto y el solvente. Cuando los solutos y solventes tienen propiedades físicas similares de la solubilidad del soluto en el solvente será la mayor. Esto da lugar a la concepción tradicional de que "semejante disuelve a semejante". Los solventes se pueden caracterizar en un extremo como aceites lipófilos, no polares, mientras que en el otro extremo como solventes hidrófilos polares. Los solventes oleosos disuelven otras sustancias no polares por interacciones de Van der Wals mientras que el agua y otros solventes hidrófilos disuelven sustancias polares mediante interacciones de enlace de hidrógeno, iónicas, o dipolo. Todos los solventes se pueden enumerar a lo largo de un continuo a partir del solvente menos polar, i.e. hidrocarburos tales como decano, al solvente más polar siendo el agua. Un soluto tendrá su mayor solubilidad en solventes que tienen polaridad equivalente. Por lo tanto, para fármacos que tienen una solubilidad mínima en agua, los solventes menos polares proporcionarán mejor solubilidad con el solvente que tiene polaridad casi equivalente al soluto que proporciona solubilidad máxima. La mayoría de los fármacos tienen polaridad intermedia, y por lo tanto experimentan la máxima solubilidad en solventes tales como propilenglicol o etanol, que son significativamente menos polares que el agua. Si el fármaco tiene mayor solubilidad en propilenglicol (por ejemplo 8% (peso/peso)) que en el agua (por ejemplo 0.1% (peso/peso)), a continuación, la adición de agua al propilenglicol debe disminuir la cantidad máxima de la solubilidad del fármaco para la mezcla de solventes en comparación con propilenglicol puro. La adición de un solvente deficiente con un solvente excelente disminuirá la solubilidad máxima para la mezcla en comparación con la solubilidad máxima en el solvente excelente.

Cuando los compuestos se incorporan en formulaciones tópicas, la concentración de ingrediente activo en la formulación se puede limitar por la solubilidad del ingrediente activo en el solvente y/o portador elegido. Los fármacos no-lipofílicos por lo general muestran muy baja solubilidad en solventes y/o portadores farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la solubilidad de algunos compuestos en la invención en agua es menor de 0.00025% peso/peso. La solubilidad de los mismos compuestos de la invención puede ser menor que aproximadamente 2% peso/peso en ya sea propilenglicol o miristato de isopropilo. En una realización de la presente invención, el éter monoetílico de dietilenglicol

(DGME) es el solvente utilizado para disolver los compuestos descritos en el presente documento. En una realización de la presente invención, el éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) es el solvente utilizado para disolver un compuesto descrito en el presente documento. Se cree que los compuestos de la invención útiles en la presente formulación tienen una solubilidad de aproximadamente 10% peso/peso a aproximadamente 25% peso/peso en DGME. En otra realización, se utiliza un sistema de co-solvente agua DGME para disolver los compuestos descritos en el presente documento. En otra realización, se utiliza un sistema de co-solvente agua DGME para disolver un compuesto descrito en el presente documento. La capacidad solvente del DGME cae cuando se adiciona agua; sin embargo, el sistema co-solvente agua/DGME se puede diseñar para mantener la concentración deseada de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso/peso del ingrediente activo. Preferiblemente, el ingrediente activo está presente desde aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% peso/peso, y más preferiblemente a aproximadamente 1% peso/peso, en las formulaciones tópicas como se aplican. Debido a que DGME es menos volátil que el agua, como la formulación tópica se evapora después de la aplicación, el agente activo se vuelve más soluble en la formulación de crema. Este aumento de la solubilidad reduce la probabilidad de biodisponibilidad reducida causada por la precipitación del fármaco sobre la Superficie de la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas.

Las formas líquidas, tales como lociones apropiadas para la administración tópica, o apropiadas para la aplicación cosmética, pueden incluir un vehículo acuoso apropiado o no acuoso con soluciones reguladoras, agentes de suspensión y de reparto, espesantes, potenciadores de penetración, y similares. Las formas sólidas tales como cremas o pastas o similares pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, agua, aceite, alcohol o grasa como un sustrato con un surfactante, polímeros tales como polietilenglicol, espesantes, sólidos y similares. Las formulaciones líquidas o sólidas pueden incluir tecnologías mejoradas de administración de liposomas, tales como microsomas, microesponjas y similares.

Además, los compuestos se pueden administrar usando un sistema de liberación sostenida, tales como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Varios materiales de liberación sostenida han sido establecidos y son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los regímenes de tratamiento tópico de acuerdo con la práctica de esta invención comprenden la aplicación de la composición directamente a la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas en el sitio de aplicación, de una a varias veces al día.

Las formulaciones de la presente invención se pueden usar para tratar, mejorar o prevenir afecciones o síntomas asociados con infecciones bacterianas, acné, inflamación y similares.

En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica incluye una solución simple. En una realización ejemplar, la solución simple incluye un poliéter. En una realización ejemplar, el poliéter es polietilenglicol o polipropilenglicol. En una realización ejemplar, la solución simple incluye un alcohol. En una realización ejemplar, el alcohol es metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol. En una realización ejemplar, la solución simple incluye un poliéter y un alcohol. En otra realización ejemplar, la solución simple incluye un polipropilenglicol y etanol. En otra realización ejemplar, la solución simple es un miembro seleccionado de aproximadamente 10% de polipropilenglicol y aproximadamente 90% de etanol; aproximadamente 20% de polipropilenglicol y aproximadamente 80% de etanol; aproximadamente 30% de polipropilenglicol y aproximadamente 70% de etanol; aproximadamente 40% de polipropilenglicol y aproximadamente 60% de etanol; aproximadamente 50% de polipropilenglicol y aproximadamente 50% de etanol; aproximadamente 60% de polipropilenglicol y aproximadamente 40% de etanol; aproximadamente 70% de polipropilenglicol y aproximadamente 30% de etanol; aproximadamente 80% de polipropilenglicol y aproximadamente 20% de etanol; aproximadamente 90% de polipropilenglicol y aproximadamente 10% de etanol.

En una realización ejemplar, la formulación farmacéutica es una laca.

V. b) Agentes activos adicionales

Los siguientes son ejemplos de los agentes farmacéuticos y cosméticos que se puede adicionar a las formulaciones farmacéuticas tópicas de la presente invención. Los siguientes agentes son compuestos conocidos y son fáciles de conseguir comercialmente.

Los agentes anti-inflamatorios incluyen, pero no se limitan a, bisabolol, mentholatum, dapsona, aloe, hidrocortisona, y similares.

Las vitaminas incluyen, pero no están limitadas a, la Vitamina B, Vitamina E, Vitamina A, Vitamina D, y similares y los derivados de la vitamina tales como tazaroteno, calcipotrieno, tretinoína, adapaleno y similares.

Los agentes de anti-envejecimiento incluyen, pero no se limitan a, la niacinamida, retinol y derivados retinoides, AHA, ácido ascórbico, ácido lipoico, coenzima Q 10, ácidos beta hidroxi, ácido salicílico, péptidos de enlace de cobre, dimetilaminoetilo (DAEA), y similares.

Los protectores solares y/o agentes de alivio de quemaduras solares incluyen, pero no se limitan a, PABA, jojoba, aloe, padimato-O, metoxicinamatos, HCl proxamina, lidocaína y similares. Agentes de bronceado sin sol incluyen, pero no se limitan a, la dihidroxiacetona (DHA).

Los agentes de tratamiento de la psoriasis y/o agentes de tratamiento del acné incluyen, pero no se limitan a, ácido salicílico, peróxido de benzoilo, alquitrán de carbón, sulfuro de selenio, óxido de zinc, piritiona (zinc y/o sodio), tazaroteno, calcipotrieno, tretinoína, adapaleno y similares.

Los agentes que son eficaces para controlar o modificar la queratinización, incluyendo sin limitación: tretinoína, tazaroteno, y adapaleno.

Las composiciones que comprenden un agente activo/compuesto descrito en el presente documento y opcionalmente al menos uno de estos agentes adicionales, son para ser administrados por vía tópica. En una aplicación primaria, esto conduce a los compuestos de la invención y cualquier otro agente activo que funcionan sobre y el tratamiento de la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas. Alternativamente, uno cualquiera de los agentes activos aplicados por vía tópica también se puede administrar sistémicamente por vías transdérmicas.

En dichas composiciones un agente cosméticamente o farmacéuticamente eficaz adicional, tal como un agente anti-inflamatorio, vitamina, agente anti-envejecimiento, protector solar, y/o agente de tratamiento del acné, por ejemplo, es por lo general un componente menor (de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 20% en peso o preferiblemente de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% en peso) siendo el resto los diversos vehículos o portadores y coadyuvantes de elaboración útiles para formar la forma de dosificación deseada.

V. c) Pruebas

Los compuestos preferidos para uso en las presentes formulaciones tópicas tendrán ciertas propiedades farmacológicas. Tales propiedades incluyen, pero no se limitan a, baja toxicidad, bajo enlace de proteínas séricas y vida media deseable *in vitro* e *in vivo*. Los ensayos se pueden utilizar para predecir estas propiedades farmacológicas deseables. Los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte a través de monocapas de células intestinales humanas, incluyendo monocapas de células Caco-2. El enlace de proteínas séricas se puede predecir a partir de ensayos de enlace de albúmina. Tales ensayos se describen en una revisión por Oravcova et al. (1996, J. Chromat. B677: 1-27). La vida media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. La vida media *in vitro* de los compuestos se puede predecir a partir de ensayos de vida media microsomal según lo descrito por Kuhnz and Gleschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volume 26, pages 1120-1127).

La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos compuestos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, *por ejemplo*, para determinar la LD_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación entre LD_{50} y ED_{50}. Se prefieren los compuestos que muestran altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivo celular y estudios en animales se pueden usar para formular un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración utilizada. La formulación exacta, la ruta de administración y dosificación se puede elegir por el médico individual en vista de la condición del paciente. (Véase, por ejemplo, Fingl et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1, p. 1).

V. d) Administración

Para cualquier compuesto usado en la invención, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular, como se describe en este documento. Por ejemplo, una dosis se puede formular en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración circulante que incluye la EC_{50} (dosis eficaz para el aumento el 50%) como se determina en cultivo celular, *i.e.*, la concentración del compuesto de ensayo que logra una inhibición semi-máxima del crecimiento celular bacteriano. Dicha información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en seres humanos.

En general, los compuestos preparados por los métodos, y a partir de los intermedios, descritos en el presente documento se administrarán en una cantidad terapéutica o cosméticamente efectiva por cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que prestan utilidades similares. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, la ruta de administración, y velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la enfermedad particular que experimenta la terapia y el juicio del médico que prescribe. El fármaco se puede administrar de una vez o dos veces al día, o hasta 3 o 4 veces al día.

La cantidad de dosificación y el intervalo se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma de la fracción activa que son suficientes para mantener los efectos inhibidores del crecimiento de la célula bacteriana. Las dosis habituales del paciente para un rango de administración sistémica de 0.1 a 1000 mg/día, preferiblemente, de 1-500 mg/día, más preferiblemente 10 - 200 mg/día, incluso más preferiblemente 100 - 200 mg/día. Expresado en términos de áreas de superficie corporal del paciente, las dosificaciones normales oscilan de 50 hasta 91 mg/m^2/día.

La cantidad del compuesto en una formulación puede variar dentro del rango completo empleado por los expertos en la técnica. Por lo general, la formulación contendrá, en base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente 0.01-10% en peso del fármaco basado en la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos apropiados. Preferiblemente, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente 0.1-3.0% en peso, más preferiblemente, aproximadamente 1.0% en peso.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos. Los Ejemplos no pretenden definir o limitar el alcance de la invención.

EJEMPLOS

La RMN de protón se registra en el espectrómetro Varian AS 300 y los desplazamientos químicos se reportaron como campo bajo δ (ppm) del tetrametilsilano. Los espectros de masas se determinan en Micromass Quattro II.

EJEMPLO 1

Preparación de **3** a partir de **1**

1.1 Reducción de ácidos carboxílicos

A una solución de **1** (23.3 mmol) en THF anhidro (70 mL) bajo nitrógeno se le adicionó gota a gota una solución de BH_3 THF (1.0 M, 55 mL, 55 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfrió de nuevo con baño de hielo y se le adicionó gota a gota MeOH (20 mL) para descomponer el exceso de BH_3. La mezcla resultante se agitó hasta que ninguna burbuja fue liberada y después se le adicionó NaOH al 10% (10 mL). La mezcla se concentró y el residuo se mezcló con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc. El residuo de la evaporación rotatoria se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre silica gel para dar 20.7 mmol de **3**.

1.2 Resultados

Ejemplos de los compuestos de la estructura **3** preparados por el método anterior se proporcionan a continuación.

1.2.a Alcohol 2-Bromo-5-clorobencílico

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1 H), 5.59 (t, J = 6.0 Hz, 1 H) y 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H) ppm.

1.2.b Alcohol 2-Bromo-5-metoxibencílico

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J_1 = 3 Hz, J2 = 3 Hz, 1 H), 5.43 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.44(d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.76(s, 3H).

EJEMPLO 2

Preparación de **3** a partir de **2**

2.1. Reducción del aldehído

A una solución de **2** (Z = H, 10.7 mmol) en metanol (30 mL) se le adicionó borohidruro de sodio (5.40 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se adicionó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 9.9 mmol de **3**.

2.2 Resultados

Ejemplos de los compuestos de la estructura **3**, preparados por medio del método anterior se proporcionan a continuación.

2.2.a Alcohol 2-Bromo-5-(4-cianofenoxi) bencílico

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 2.00 (br s, 1 H), 4.75 (s, 2H), 6.88 (dd, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1 H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

2.2.d Alcohol 2-bromo-5-(*tert*-butildimetilsiloxi) bencílico

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0.20 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 4.67 (br s,1H), 6.65 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H).

Los ejemplos adicionales de compuestos que pueden ser producidos por este método incluyen alcohol 2-bromo-5-(3,4-dicianofenoxi) bencílico; alcohol 2-bromo-5-fluorobencílico.

EJEMPLO 3

*Preparación de **4** a partir de **3***

3.1 Alquilación de Protección

El compuesto **3** (20.7 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (150 mL) y se enfrió a 0 °C con baño de hielo. A esta solución bajo nitrógeno se le adicionaron en secuencia N,N-di-isopropil etil amina (5.4 mL, 31.02 mmol, 1.5 eq) y clorometil metil éter (2 mL, 25.85 mmol, 1.25 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se lavó con agua saturada con $NaHCO_3$ y después agua saturada con NaCl. El residuo después de la evaporación rotatoria se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre silica gel para dar 17.6 mmol de 4.

3.2 Resultados

Ejemplos de los compuestos de la Estructura 4 preparados, mediante el método anterior se proporcionan a continuación.

3.2.a 2-Bromo-5-cloro-I-(metoximetoximetil) benceno

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.4 & 0.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4 & 2.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.53 (s, 2H) y 3.30 (s, 3H) ppm.

3.2.b 2-Bromo-5-fluoro-1- [1-(metoximetoxi) etil] benceno

^{1}H-RMN (300.058 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.07 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1 H).

3.2.c 2-Bromo-5-fluoro-1- [2-(metoximetoxi) etil] benceno

^{1}H-RMN (300.058 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.04 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.82 (td, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 1 H), 7.04 (dd, *J* = 9.4, 2.9 Hz, 1 H), 7.48 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1 H).

3.2.d 2-Bromo-4,5-difluoro-1-(metoximetoximetil) benceno

^{1}H-RMN (300.058 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.42 (s, 3H), 4.57 (d, *J*= 1.2 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H).

3.2.e 2-Bromo-5-ciano-1-(metoximetoximetil) benceno

^{1}H-RMN (300.058 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.43 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H).

3.2.f 2-Bromo-5-metoxi-1-(metoximetoximetil) benceno

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.48 (dd, J1 = 1.2 Hz, J2 = 1.2 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J1 = 3 Hz, J2 = 3 Hz, 1 H), 4.69 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.5 (s, 2H), 3.74 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.32 (d, J = 2.1 Hz, 3H) ppm.

3.2.g 1-Bencil-1-(2-bromofenil) -1-(metoximetoxi) etano

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.70-7.67 (m, 1H), 7.25-7.09 (m, 6H), 6.96-6.93 (m, 2H), 4.61 (d, 1 H), 4.48 (d, 1 H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.22 (s, 3H) y 1.63 (s, 3H) ppm.

3.2.h 2-Bromo-6-fluoro-1-(metoximetoximetil) benceno

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3.43 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 4.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.18 (td, *J* = 8.2, 5.9 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H).

3.2.i 2-Bromo-4-(4-cianofenoxi) -1-(metoximetoximetil) benceno

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.19-7.12 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.56 (s, 2H) y 3.31 (s, 3H) ppm.

3.2.j 2-Bromo-5-(tert-butildimetilsiloxi) -1-(metoximetoximetil) benceno

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0.19 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 3.43 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.64 (dd, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H).

3.2.k 2-Bromo-5-(2-cianofenoxi) -1-(metoximetoximetil) benceno

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3.41 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.16 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 7.49 (ddd, *J* = 8.8, 7.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1 H).

3.2.l 2-Bromo-5-fenoxi-1-(metoximetoximetil) benceno

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3.40 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.80 (dd, *J* = 8.8, 2.9 hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J* = 2.9 hz, 1 H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H).

Ejemplos adicionales de compuestos que pueden ser producidos por este método incluyen 2-bromo-I-(metoximetoximetil) benceno; 2-bromo-5-metil-1-(metoximetoximetil) benceno; 2-bromo-5-(metoximetoximetil)-1-(metoximetoximetil) benceno; 2-bromo-5-fluoro-1-(metoximetoximetil) benceno; 1-bromo-2-(metoximetoximetil) naftaleno; 2-bromo-4-fluoro-1-(metoximetoximetil) benceno; 2-fenil-1-(2-bromofenil) -1-(metoximetoxi) etano; 2-bromo-5-(4-cianofenoxi)1- (metoximetoximetil) benceno; 2-bromo-4-(3-cianofenoxi)-1-(metoximetoximetil) benceno; 2-bromo-4-(4-clorofenoxi) -1-(metoximetoximetil) benceno; 2-bromo-4-fenoxi-1-(metoximetoximetil) benceno; 2-bromo-5-(3,4-dicianofenoxi) -1-(metoximetoximetil) benceno.

EJEMPLO 4

*Preparación de **1** a partir de **4**, a través de **5***

4.1 Metalación y boronilación

A una solución de **4** (17.3 mmol) en THF anhidro (80 mL) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se le adicionó gota a gota *tert*-BuLi o n-BuLi (11.7 mL) y la solución se volvió de color marrón. A continuación, se inyectó en una porción de $B(OMe)_3$ (1.93 mL, 17.3 mmol) y se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla se calentó gradualmente con agitación durante 30 min y después se agitó con un baño de agua durante 2 h. Después de la adición de HCl 6 N (6 mL), la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y aproximadamente 50% de hidrólisis ha pasado, como se demuestra por análisis TLC. La solución fue evaporada por rotación y el residuo se disolvió en MeOH (50 mL) y HCl 6 N (4 mL). La solución se sometió a reflujo durante 1 h y se completó la hidrólisis, como se indica mediante el análisis de TLC. La evaporación rotatoria dio un residuo que se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó y luego se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre silica gel para proporcionar un sólido con el 80% de pureza. El sólido se purificó adicionalmente mediante el lavado con hexano para proporcionar 7.2 mmol de **1**.

4.2 Resultados

Los datos analíticos para los ejemplos de compuestos de estructura **I**, se proporcionan a continuación.

*4.2.g 5-(4-Cianofenoxi) -1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol **(C17)***

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.95 (s, 2H), 7.08 (dd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 9.22 (s, 1 H).

*4.2.w 5-(2-Cianofenoxi) -1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (**C23**)*

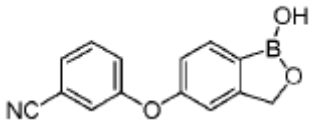
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 4,95 (s, 2H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,32 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 9,1, 7,6, 1.8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 7,9, 1.8 Hz, 1H).

*4.2.aa 5-(3,4-Dicianofenoxi) -1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (**C27**)*

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 4.97 (s, 2H), 7.13 (dd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H).

*4.2.ak 5-(3-cianofenoxi) -1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (**C37**)*

Para el acoplamiento entre el 3-fluorobenzonitrilo y el fenol sustituido para dar el material inicial 2: Li, F. *et al, Organic Letters* (2003), 5 (12), 2169-2171.



^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 4.93 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H).

EJEMPLO 18

Prueba anti-inflamatoria

Se evaluó la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir las citoquinas pro-inflamatorias. Se examinaron los efectos de los compuestos sobre los perfiles de liberación de citoquina IL-1β, IL-4, TNFα, y IFNγ en mononucleares de sangre periférica humanos congelados (PBMC). Las células PBMC fueron expuestos a concentración 10 µM de cada muestra antes de la estimulación con 20 µg/mL de Phytohemagglutinins (PHA). Los perfiles de liberación de citoquinas se ensayaron usando el ensayo de Luminex 4-plex. (IL-1β, IFNγ, IL-4, TNF-α). Los resultados del ensayo se proporcionan en la FIG. 1.

Métodos:

Sustancias de ensayo y patrón de dosificación

Las PBMC humanas congeladas, se descongelaron y se centrifugaron. El medio de crioconservación se aspiró completamente del pellet celular, y las células se volvieron a suspender en medio de cultivo fresco. El medio de cultivo (CM) para PBMC fue RPMI 1640, 10% de FBS, 1% de P/S, L-glutamina 2 mM. Las células se incubaron a 37 °C, 5% de CO_2. Se disolvió el compuesto sólido seco descrito en este documento en DMSO para formar una muestra de 20 mM (DMSO, 100%). Las muestras 20 mM se diluyeron a 200 µM (10X) en CM (DMSO, 1%). Se adicionaron 10 µL de muestra diluida a 190 uL de CM + células (n = 3) para una concentración de la muestra final de 10 µM (DMSO final 0.05%). La muestra se incubó con las células a 37 °C, durante 15-30 minutos antes de la adición de inductor (PHA, 20 ug/mL). El inductor además de un vehículo (PHA + 0.05% de DMSO) se utilizó como un control para este experimento. El vehículo sin inductor se utilizó además como control negativo. La dexametasona (50 nM, n = 3) se utilizó como el control positivo. El sobrenadante se extrajo a las 24 horas, así como a las 48 horas, y se almacenó a -80 °C. El sobrenadante se descongeló, y se ensayó con Alamar Blue para la citotoxicidad de la muestra. A continuación, el sobrenadante se ensaya para IL-1β, IL-4, TNF-α e IFNγ, utilizando el ensayo Luminex 4-plex.

Resultados:

La inhibición de dexametasona de la secreción de citoquinas estaba dentro del rango esperado, confirmando que el ensayo era válido. El % de inhibición de IL-1β, IL-4, TNF-α e IFNγ para los diversos compuestos de la invención se proporciona en la FIG. 1.

EJEMPLO 19

Ensayo de oreja de ratón con éster de forbol, tópica

Métodos:

Las sustancias de ensayo y patrón de dosificación

El 5-(4-cianofenoxi) -1-hidroxi-2,1-dihidrobenzoxaborol y la betametasona fueron proporcionados por Anacor Pharmaceuticals, Inc. La betametasona se utiliza para tratar la picazón, enrojecimiento, sequedad, formación de costras, descamación, inflamación y molestias de diversas condiciones de la piel.

Las sustancias de ensayo fueron cada una aplicada por vía tópica a la oreja derecha del animal de ensayo 30 minutos antes y 15 minutos después, se aplicó forbol 12-miristato 13-acetato (PMA). El volumen de dosificación fue 20 μL/oreja para el vehículo solvente o 20 mg/oreja para formulaciones de crema.

Animales

Ratones derivados macho CD-1 (Crl.) con un peso de 24 ± 2 g fueron proporcionados por BioLasco Taiwan (bajo Charles River Laboratories Technology Licensee). La asignación de espacio para 10 animales fue de 29 x 18 x 13 cm. Los ratones fueron alojados en jaulas APEC^{R}. Todos los animales se mantuvieron en ambiente de temperatura controlada (22 °C-23 °C) y humedad (70%-80%), con ciclos de 12 horas de luz-oscuridad durante al menos una semana de MDS Pharma Services-Taiwan Laboratory, antes de su uso. Se concedió el acceso libre a pienso de laboratorio estándar para ratones (Lab Diet, Rodent Diet, PMI Nutrition International, USA) y el agua del grifo. Todos los aspectos de este trabajo incluyendo el alojamiento, la experimentación y la eliminación de animales se realizaron en general de acuerdo con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (National Academy Press, Washington, DC, 1996).

Productos Químicos

Acetona (Wako, Japón), Etanol Absoluto (Merck, Alemania), Dexametasona (Sigma, EE.UU.) y Forbol 12 Miristato 13-Acetato (Sigma, EE.UU.).

Equipo

Jaula para animal (Allentown, EE.UU.), calibrador micrómetro modelo Dyer (Peacock, Japón) y Pipetman (Gilson, Francia).

Ensayo de inflamación: Éster de forbol, tópico

Se utilizaron grupos de ratones machos derivados 5 CD-1 (*Crl*.) con un peso de 24 ± 2 g. Se aplicó por vía tópica PMA (4 pg en 20 μL de acetona) a las superficies anterior y posterior de la oreja derecha de cada animal. El vehículo (etanol: acetona/1:1, 20 μL/oreja o crema, 20 mg/oreja) y las sustancias de ensayo incluyendo 5-(4-cianofenoxi) -1-hidroxi-2,1-dihidrobenzoxaborol y la betametasona se aplicaron cada uno 30 minutos antes y 15 minutos después de la aplicación de PMA. Como control positivo se aplicó la dexametasona (3 mg en 20 μL/oreja de acetona: etanol/1: 1 3 mg/oreja), de manera similar en el mismo momento. A continuación, se midió la hinchazón de la oreja con un calibrador micrómetro de modelo Dyer a las 6 horas después de la aplicación de PMA como un índice de la inflamación. El porcentaje de inhibición se calculó según la fórmula: ([Ic-It]/Ic) x 100%, donde Ic e It se refieren al aumento del grosor de la oreja (mm) en ratones control y tratados, respectivamente. La inhibición del 30 por ciento o más (>_30%) se considera una actividad anti-inflamatoria significativa.

Conclusión

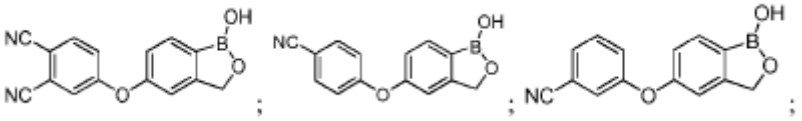
En comparación con el vehículo respectivo (Etanol:Acetona/1:1) o grupos control de placebo de crema, el 5-(4-cianofenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, (1 mg/oreja x 2), betametasona (0.2 mg/oreja x 2), causó una inhibición significativa de la hinchazón de la oreja inducida por PMA.

Al mismo tiempo, la dexametasona (3 mg/oreja) causó también una disminución significativa (72%) en la inflamación de la oreja con respecto al grupo tratado con vehículo (etanol: acetona/1:1).

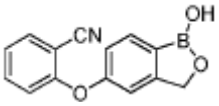
En conclusión, 5-(4-cianofenoxi) -1-hidroxi-2,1-dihidrobenzoxaborol, a 1 mg/oreja x 2 y la betametasona a 0.2 mg/oreja x 2 mostró una actividad anti-inflamatoria significativa (inhibición ≥30%), mientras que 5-(4-cianofenoxi) -1- hidroxi-2,1-dihidrobenzoxaborol, a 0.2 mg/oreja x 2 causó una inhibición moderada (22%), pero no significativa de la hinchazón de la oreja inducida por éster de forbol tópica en ratones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, artritis, artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, un trastorno neurodegenerativo, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia renal, pancreatitis, alergia, anemia, aterosclerosis, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una complicación relacionada con la radiación/quimioterapia, diabetes tipo I, diabetes tipo II, una enfermedad del hígado, un trastorno gastrointestinal, una enfermedad oftalmológica, conjuntivitis alérgica, retinopatía diabética, síndrome de Sjogren, uveítis, un trastorno pulmonar, una enfermedad renal, caquexia relacionada con el VIH, malaria cerebral, espondilitis anquilosante, lupus, dermatitis, lepra, fibromialgia, dermatitis de contacto, eczema, enfermedad del ojo seco y la enfermedad de Behcet en un ser humano o animal, el compuesto que tiene una estructura que se selecciona de:

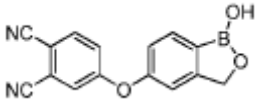


y

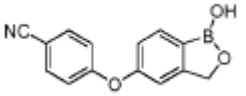


o un anhídrido, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



3. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



4. Una formulación farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, artritis, artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, un trastorno neurodegenerativo, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia renal, pancreatitis, alergia, anemia, aterosclerosis, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una complicación relacionada con la radiación/quimioterapia, diabetes tipo I, diabetes tipo II, una enfermedad del hígado, un trastorno gastrointestinal, una enfermedad oftalmológica, conjuntivitis alérgica, retinopatía diabética, el síndrome de Sjogren, uveítis, un trastorno pulmonar, una enfermedad renal, caquexia relacionada con el VIH, malaria cerebral, la espondilitis anquilosante, lupus, dermatitis, lepra, fibromialgia, dermatitis de contacto, eczema, enfermedad del ojo seco y la enfermedad de Behcet en un ser humano o animal que comprende un compuesto que tiene una estructura como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. Una formulación farmacéutica tópica para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, artritis, artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, un trastorno neurodegenerativo, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia renal, pancreatitis, alergia, anemia, aterosclerosis, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una complicación relacionada con la radiación/quimioterapia, diabetes tipo I, diabetes tipo II, una enfermedad del hígado, un trastorno gastrointestinal, una enfermedad oftalmológica, conjuntivitis alérgica, retinopatía diabética, el síndrome de Sjogren, uveítis, un trastorno pulmonar, una enfermedad renal, caquexia relacionada con el VIH, malaria cerebral, la espondilitis anquilosante, lupus, dermatitis, lepra, fibromialgia, dermatitis de contacto, eczema, enfermedad del ojo seco y la enfermedad de Behcet en un ser humano o animal, la formulación que comprende un compuesto que tiene una estructura definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 o una formulación farmacéutica tópica para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el trastorno neurodegenerativo es un miembro seleccionado entre la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, la enfermedad inflamatoria intestinal es un miembro seleccionado de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; la complicación gastrointestinal es la diarrea; la enfermedad hepática es un miembro seleccionado a partir de una hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y la insuficiencia hepática fulminante; el trastorno gastrointestinal es un miembro seleccionado entre enfermedad celíaca y colitis no específica;
el trastorno pulmonar es un miembro seleccionado entre rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la inflamación granulomatosa crónica, fibrosis quística, y sarcoidosis; la enfermedad cardiovascular es un miembro seleccionado entre enfermedad cardiaca aterosclerótica, insuficiencia cardíaca congestiva y la reestenosis; y la enfermedad renal es un miembro seleccionado de la glomerulonefritis y la vasculitis.

7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una formulación farmacéutica de la reivindicación 4 o una formulación farmacéutica tópica de la reivindicación 5, para uso en el tratamiento o prevención de una afección seleccionada del grupo que consiste en: la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y dermatitis atópica.

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una formulación farmacéutica de la reivindicación 4 o una formulación farmacéutica tópica de la reivindicación 5 para uso en el tratamiento o la prevención de la psoriasis.

9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una formulación farmacéutica de la reivindicación 4 o una formulación farmacéutica tópica de la reivindicación 5, para uso en el tratamiento o prevención de la dermatitis.

10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una formulación farmacéutica de la reivindicación 4 o una formulación farmacéutica tópica de la reivindicación 5, para uso en el tratamiento o prevención de la dermatitis atópica.

11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una formulación farmacéutica de la reivindicación 4 o una formulación farmacéutica tópica de la reivindicación 5, para uso en el tratamiento o prevención de la dermatitis de contacto.

12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una formulación farmacéutica de la reivindicación 4 o una formulación farmacéutica tópica de la reivindicación 5, para uso en el tratamiento o prevención de la artritis.

13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una formulación farmacéutica de la reivindicación 4 o una formulación farmacéutica tópica de la reivindicación 5, para uso en el tratamiento o prevención de la artritis reumatoide.

14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una formulación farmacéutica de la reivindicación 4 o una formulación farmacéutica tópica de la reivindicación 5, para uso en el tratamiento o prevención de la artritis psoriásica.

15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una formulación farmacéutica de la reivindicación 4 o una formulación farmacéutica tópica de la reivindicación 5, para uso en el tratamiento o la prevención de eczema.

16. Una formulación para uso de acuerdo con las reivindicaciones 4 a 15, que comprende además un agente farmacéutico adicional, por ejemplo, un agente anti-inflamatorio.

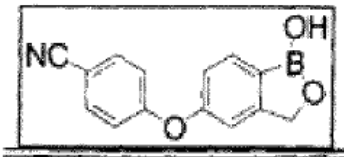
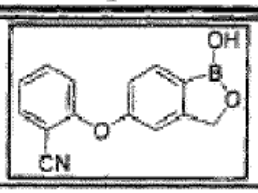
Estructura	% de Inhibición			
	TNF-a (10uM)	IL-1b (10uM)	IFN-g (10 uM)	IL-4 (10uM)
	100	67	100	76
	86.5	34.9	95.2	59.7

FIGURA 1