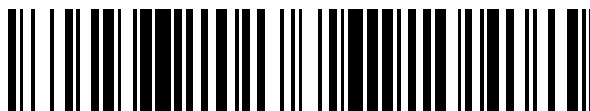


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 688**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 31/04** (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01) **A61P 1/16** (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 17/12 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2011 E 11805574 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2651937**

54 Título: **Derivado de imidazo[4,5-c]quinolin-1-ilo útil en terapia**

30 Prioridad:

16.12.2010 US 423644 P

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

30.06.2016

73 Titular/es:

SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.
(100.0%)
6-8, Dosho-machi 2-chome
Chuo-ku Osaka-shi Osaka 541-8524, JP

72 Inventor/es:

MCINALLY, THOMAS y
PIMM, AUSTEN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 575 688 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de imidazo[4,5-c]quinolin-1-ilo útil en terapia

- 5 La presente invención se refiere al compuesto (3-[[[4-[4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]butil}(N,N-dietilglicil)amino]metil]fenil)acetato de metilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto y su uso en terapia.

10 El sistema inmunitario está formado por la inmunidad innata y la adquirida, ambas de las cuales trabajan de forma colaborativa para proteger al hospedador de las infecciones microbianas. Se ha mostrado que la inmunidad innata puede reconocer modelos moleculares asociados a patógenos conservados a través de receptores de tipo toll (TLR) expresados sobre la superficie celular de células inmunitarias. El reconocimiento de patógenos invasores que estimulan la producción de citoquinas (incluyendo el interferón alfa (IFN α)) y la regulación en exceso de moléculas coestimuladoras en fagocitos, conducen a la modulación de la función de los linfocitos T. Por tanto, la inmunidad
15 innata está estrechamente vinculada a la inmunidad adquirida, y puede afectar al desarrollo y la regulación de una respuesta adquirida.

Los TLR son una familia de receptores transmembrana de tipo I caracterizados por un dominio de repetición rico en leucina extracelular en el extremo NH₂ (LRR) y una cola intracelular en el extremo COOH que contiene una región conservada denominada dominio de homología del receptor Toll/IL-1 (TIR). El dominio extracelular contiene un
20 número variable de LRR, que se considera implicado en la unión del ligando. Se han descrito hasta la fecha once TLR en seres humanos y ratones. Difieren entre sí en las especificidades del ligando, los modelos de expresión, y en los genes diana que pueden inducir.

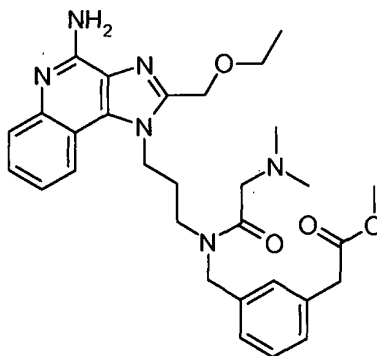
25 Se han desarrollado ligandos que actúan mediante los TLR (conocidos también como modificadores de la respuesta inmunitaria (IRMS)), por ejemplo, los derivados de imidazoquinolina descritos en la patente de Estados Unidos n.º 4689338 que incluyen el producto Imiquimod para tratar verrugas genitales, y los derivados de adenina descritos en los documentos WO 98/01448 y WO 99/28321.

30 Los agonistas de TLR7 suprimen la respuesta inmunitaria dependiente de los linfocitos Th2 a través de la potenciación de la respuesta Th1. Se espera que dichos agonistas sean útiles en el tratamiento de numerosas enfermedades mediante la modulación de la respuesta inmunitaria de Th1/Th2. Sin embargo, la exposición sistémica a un agonista de TLR7 puede dar como resultado efectos secundarios indeseables tales como síntomas de tipo gripe producidos por la inducción de citoquinas incluyendo IL-6, IL-12, e IFN de tipo I.
35

El documento WO 2008/135791 describe una clase de compuestos de imidazoquinolina que tienen propiedades inmunomoduladoras que actúan a través de TLR7 que son útiles en el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades víricas o alérgicas y cánceres.

40 Los restos éster de los compuestos descritos en el documento WO 2008/135791 se metabolizan rápidamente en plasma al ácido menos activo. Los compuestos son por tanto adecuados para la administración tópica y se espera que ejerzan los efectos deseados en el sitio de administración, pero se conviertan rápidamente al metabolito ácido menos activo tras su entrada en la circulación sistémica, reduciendo por tanto el efecto secundario indeseable que puede estar asociado con la exposición sistémica a un agonista de TLR7.
45

El documento WO 2008/135791 describe 81 ejemplos específicos de compuestos, sales y formas cristalinas. El Ejemplo 7 del documento WO 02008/135791 es el compuesto 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, de la fórmula:

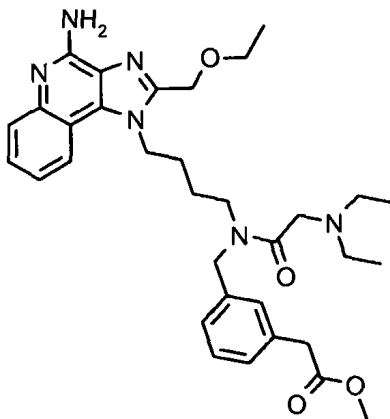


50 Documento WO 2008/135791 - Ejemplo 7

Se ha descubierto sorprendentemente que el compuesto (3-[[[4-[4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]butil}(N,N-dietilglicil)amino]metil]fenil)acetato de metilo es un potente agonista de TLR7. El compuesto tiene

numerosas propiedades favorables y como tal, se espera que sea particularmente adecuado en el tratamiento de numerosas dolencias descritas a partir de ahora en el presente documento.

5 A continuación se muestra la estructura del (3-[[[4-[4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]butil} (N,N-dietilglicil)amino]metil}fenil)acetato de metilo (a partir de ahora en el presente documento "Compuesto (I)"):



Compuesto (I)

10 Por tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención se proporciona el compuesto (I).

15 En otro aspecto de la invención, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I). Debe entenderse que el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede existir en sus formas solvatadas, así como en las no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas solvatadas mencionadas.

20 Debe entenderse también que el compuesto (I) puede presentar polimorfismo, y que la invención abarca todas las formas mencionadas.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada del compuesto (I) es, por ejemplo, una sal de adición de ácido del compuesto (I), por ejemplo, una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico adecuado. Los ejemplos
25 de sales de adición de ácido inorgánico incluyen clorhidrato, bromhidrato, sulfato, yodhidrato, nitrato y fosfato. Los ejemplos de sales de ácidos orgánicos incluyen oxalato, acetato, formiato, propionato, benzoato, trifluoroacetato, fumarato, succinato, sacarina, maleato, citrato, lactato, tartrato, piruvato, metanosulfonato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato. La sal puede ser una sal no estequiométrica o estequiométrica, por ejemplo una monosal o una disal, tal como una sal de monosacarina o una sal de disacarina.

30 En el contexto de la presente invención, el término "sal" define un material cristalino donde el compuesto (I) y el ácido se ionizan, o alternativamente, cuando ambos componentes utilizan interacciones intermoleculares intensas, tales como un enlace de hidrógeno, para combinar y dar como resultado un material cristalino uniforme (un cocrystal). Se apreciará que una sal de acuerdo con la invención puede ser parcialmente iónica y parcialmente
35 cocrystal.

Un aspecto adicional de la invención proporciona una forma cristalina del compuesto (I), en lo sucesivo, forma A del compuesto (I). La forma A del compuesto (I) es cristalina y proporciona un modelo de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1, cuando se mide a una longitud de onda de 1,5418 Å. Se muestran
40 los picos más prominentes (valores 2θ) del modelo XRPD para la forma A del compuesto (I) en la Tabla 1. Los valores 2θ de la Tabla 1 se miden con una precisión de +/- 0,10.

Tabla 1

Angulo 2-Teta (2θ)°	Angulo 2-Teta (2θ)°
5,3	21,3
7,6	21,8
9,3	22,2
10,7	22,8
11,6	23,4
12,4	24,1
13,0	24,8
13,2	25,2
13,8	26,1
14,5	26,6
15,2	27,9
15,6	30,2
15,9	31,0
16,9	31,8
17,8	32,3
18,2	33,0
18,5	33,4
19,7	34,1
20,0	35,6
20,5	37,6
20,8	38,6

La forma A del compuesto (I) puede prepararse como se describe en lo sucesivo en el Ejemplo 1.

- 5 De acuerdo con ello, en una realización de la invención se proporciona la forma A del compuesto (I), caracterizada por que dicha Forma A tiene un modelo de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a un valor 2θ seleccionado de la Tabla 1 +/- 0,10, cuando se mide a una longitud de onda de 1,5418 Å.

- 10 De acuerdo con otra realización de la invención se proporciona la forma A del compuesto (I), caracterizada por que dicha Forma A tiene un modelo de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos (por ejemplo al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 picos) a valores 2θ seleccionados de la Tabla 1 +/- 0,10, cuando se mide a una longitud de onda de 1,5418 Å.

- 15 De acuerdo con otra realización de la invención se proporciona la forma A del compuesto (I), caracterizada por que dicha forma A tiene un modelo de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

- 20 La forma A del compuesto (I) es cristalina. De manera adecuada, La forma A del compuesto (I) está sustancialmente exenta de otras formas cristalinas y no cristalinas del Compuesto (I). Por ejemplo, La forma A del compuesto (I) incluye adecuadamente menos del 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 3 % o particularmente, menos de un 1 % en peso de otras formas cristalinas y no cristalinas del Compuesto (I).

- 25 Cuando se hace referencia a que la forma A del compuesto (I) es cristalina, de forma adecuada, el grado de cristalinidad como se ha determinado mediante datos de difracción de rayos X en polvo, es, por ejemplo, mayor de aproximadamente 60 %, tal como mayor de aproximadamente 80 %, particularmente mayor de aproximadamente 90 %, más particularmente mayor de aproximadamente 95 %. En realizaciones de la invención, el grado de cristalinidad determinado según los datos de difracción de rayos X en polvo es mayor de aproximadamente 98 %, donde el % de cristalinidad se refiere al % en peso de la masa de muestra total que es cristalina.

- 30 Se sabe en la técnica que se puede obtener un modelo de difracción de rayos X en polvo que tenga uno o más errores de medida dependiendo de las condiciones de medida (tales como el equipo, la preparación de la muestra o la máquina utilizada). En particular, se sabe generalmente que las intensidades de un modelo de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medida y de la preparación de la muestra. Por ejemplo, las personas expertas en la técnica de la difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que las intensidades relativas de los picos pueden variar de acuerdo con la orientación de la muestra en ensayo y en el tipo y configuración del instrumento utilizado.

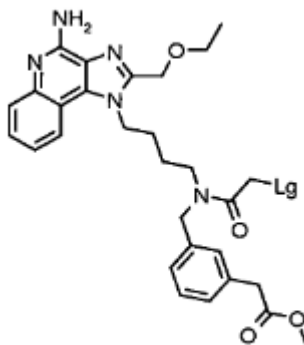
- 40 La persona experta se dará cuenta también de que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa a la cual la muestra se coloca en el difractómetro y la calibración del difractómetro. La planitud de la superficie de la muestra puede tener un pequeño efecto. Por tanto, una persona experta en la técnica apreciará que los datos del modelo de difracción presentados en el presente documento no deben considerarse como absolutos y cualquier forma cristalina que proporcione un modelo de difracción en polvo sustancialmente idéntico a los descritos en el presente documento estará comprendida en el alcance de la presente divulgación (para información adicional, véase a Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996).

Se puede preparar el compuesto (I) utilizando métodos análogos a los descritos en el documento WO 2008/135791 y como los ilustrados en los Ejemplos del presente documento.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende:

Proceso (a):

La reacción de un compuesto de la fórmula (II), o una de sus sales:

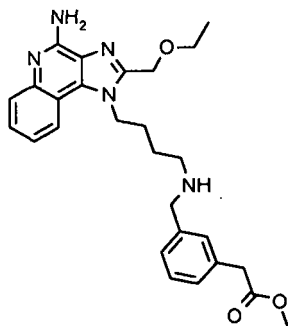


(II)

donde Lg es halo, mesilato, triflato, besilato o tosilato; con dietilamina; o

Proceso (b)

La reacción de acoplamiento de un compuesto de la fórmula (III), o una de su sal:



(III)

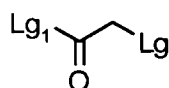
con ácido 2-(dietilamino)acético o una de sus sales; y posteriormente formar opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I).

Condiciones del proceso (a)

Los ejemplos de grupos salientes representados por Lg en el compuesto de fórmula (II) incluyen halo (por ejemplo, cloro, bromo o yodo), mesilato (metilsulfonilo), triflato (trifluorometanosulfonilo), besilato (bencenosulfonilo) o tosilato (toluenosulfonilo).

La reacción se lleva a cabo adecuadamente en presencia de un disolvente, por ejemplo, un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido o un disolvente orgánico no polar tal como tolueno. La temperatura de reacción se lleva a cabo adecuadamente a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, particularmente a temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (II) puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales como se define anteriormente en el presente documento con respecto al proceso (a), con un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

donde Lg y Lg1 son grupos salientes.

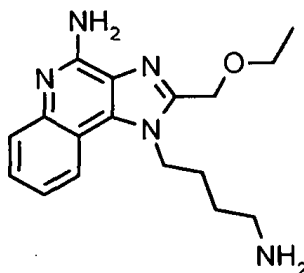
- 5 Los grupos salientes Lg y Lg1 pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que Lg1 sea más lábil que Lg. Los grupos salientes posibles son como se definen anteriormente en el presente documento con respecto al proceso (a). Lg1 adecuado es halo, por ejemplo, cloro. En una realización Lg y Lg1 son ambos cloro.

- 10 Convenientemente, el compuesto de la fórmula (I) puede prepararse directamente a partir del compuesto de fórmula (III) haciendo reaccionar el compuesto de las fórmulas (III) y (IV) seguido por la reacción con la dietilamina, sin aislar el compuesto de fórmula (III).

Condiciones del proceso (b)

- 15 La reacción de acoplamiento se lleva a cabo adecuadamente en la presencia de un agente de acoplamiento adecuado y opcionalmente en presencia de una base adecuada. Un ejemplo de un agente de acoplamiento adecuado es, por ejemplo, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio. La base puede ser, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como trietilamina. El ácido 2-(dietilamino)acético se usa adecuadamente en la forma de una sal, por ejemplo, la sal de clorhidrato. La reacción de acoplamiento se lleva a
- 20 cabo de forma adecuada en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N-metil pirrolidina, a una temperatura de, por ejemplo, entre 0 y 60 °C, convenientemente a temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (III), o una de sus sales, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (V) o una de sus sales:



(V)

- 25 con 2-(3-formilfenil)acetato de metilo.

- 30 Los ejemplos de agentes reductores, incluyen un agente reductor de hidruro, por ejemplo un hidruro de aluminio de metal alcalino tal como hidruro de aluminio litio, o, de manera adecuada, un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, trietilborohidruro de sodio, trimetoxiborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano o dietil éter para los agentes reductores más poderosos tales como hidruro de aluminio litio, y, por ejemplo, cloruro de metileno o un disolvente prático tal como metanol y etanol para los
- 35 agentes reductores menos potentes tal como triacetoxiborohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. Un agente reductor concreto es cianoborohidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, 0 a 100°C, tal como 0 a 40 °C o, de manera conveniente, a o próxima a la temperatura ambiente. La reacción puede llevarse a cabo opcionalmente en presencia de un ácido, tal como un ácido orgánico, por ejemplo, ácido acético.

- 40 De forma adecuada, el compuesto de fórmula (V) se usa en la forma de una sal, por ejemplo, como la sal de clorhidrato.

- 45 El compuesto de fórmula (IV) puede prepararse usando métodos conocidos, tales como los métodos descritos en los Ejemplos del presente documento.

- Los expertos en la técnica apreciarán que, en los procesos de la presente invención, determinados grupos funcionales tales como los grupos hidroxilo o amino en los reactivos pueden necesitar protegerse mediante grupos protectores. Por tanto, la preparación del compuesto (I) puede implicar, en una etapa adecuada, la eliminación de uno o más grupos protectores.
- 50

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3ª edición, T.W. Green y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

5 La eliminación de cualesquiera grupos protectores y la formación de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (I) están comprendidas entre las capacidades habituales de los químicos orgánicos normalmente expertos para usar técnicas normalizadas. Por ejemplo, se pueden preparar sales del compuesto (I) haciendo reaccionar el compuesto (I) con un ácido adecuado. Como alternativa, la utilización de métodos de intercambio de

10 contraión bien conocidos se puede usar para convertir una sal en otra.
Determinados intermedios usados en la preparación del compuesto (I) son novedosos, incluyendo los compuestos de las fórmulas (II) y (III). Dichos intermedios forman un aspecto adicional de la presente invención.

15 De acuerdo con otro aspecto la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o una de sus sales como se ha definido anteriormente en el presente documento. Por ejemplo, (3-{{4-[4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5c]quinolin-1-il]butil}(cloroacetil)amino}metil}fenil)acetato de metilo, o una de sus sales.

20 De acuerdo con otro aspecto la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (III), o una de sus sales como se ha definido anteriormente en el presente documento. Por ejemplo, {3-{{4-[4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5c]quinolin-1-il]butil} amino}metil}fenil} acetato de metilo.

25 Los intermedios descritos en el presente documento se pueden usar en forma de una sal. La sal puede ser una sal farmacéuticamente aceptable, tal como una de las sales mencionadas anteriormente en el presente documento en relación al compuesto (I). Como alternativa, si es necesario, se pueden usar los intermedios en la forma de una sal que no es una sal farmacéuticamente aceptable. Dichas sales pueden utilizarse ventajosamente en la síntesis de compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, como resultado de propiedades físicas y/o químicas ventajosas, tales como cristalinidad.

30 El compuesto (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen propiedades ante fármaco. Un ante fármaco se define como un derivado sintético activo que se diseña para experimentar biotransformaciones a una forma menos activa fácilmente excretable tras la entrada en la circulación sistémica, minimizando por tanto los efectos secundarios sistémicos. Por tanto, en la administración, un compuesto de la invención se degrada enzimáticamente de forma rápida para dar como resultado un producto de degradación que tiene un efecto médico sustancialmente reducido. Un efecto médico como se define en el presente documento significa una actividad farmacológica del

35 compuesto de la invención, incluyendo específicamente la actividad inducida por interferón y/o la supresión de la actividad de producción de IL-4/IL-5.
El efecto médico del producto de degradación es preferentemente 10 veces, más preferentemente 100 veces menos que el del compuesto de la invención (es decir, el compuesto progenitor).

40 Se puede medir la actividad farmacológica utilizando métodos conocidos en la materia, utilizando preferentemente métodos de evaluación in vitro tales como los kits ELISA comercialmente disponibles o el ensayo biológico descrito en el presente documento.

45 Enfermedades y dolencias médicas

50 El compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la invención, es útil como modulador de la actividad de TLR7 y se espera que proporciona un efecto inmunomodulador y de esta manera sea útil como agente terapéutico y profiláctico para las enfermedades asociadas con una respuesta inmunitaria anómala (por ejemplo, enfermedades autoinmunes y enfermedades alérgicas) y diversas infecciones y cánceres que se requieren para la activación de una respuesta inmunitaria. El compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede ser también útil como un adyuvante de vacuna. Por ejemplo, El compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede administrarse a un mamífero, incluyendo un ser humano, para el tratamiento de las siguientes dolencias o enfermedades:

55 **1. tracto respiratorio:** enfermedades obstructivas de las vías aérea incluyendo: asma, incluyendo asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco, inducida por ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo inducido por aspirina y AINE) y asma inducida por polvo, intermitentes y persistentes y de todas las gravedades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinófila; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; enfermedad del pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis hipersensible; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, terapia antineoplásica complicada con fibrosis e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; vasculitis y enfermedades trombóticas de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; tratamiento de la tos crónica que incluye actividad antitusiva asociado con dolencias inflamatorias y secretoras de las vías aéreas, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis

vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda incluyendo frío común, e infección debida al virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;

5 **2. piel:** psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fitodermatitis y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, queratosis actínica, liquen plano, líquen esclerósico y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoidosis cutánea, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutáneas, alopecia areata, calvicie masculina, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, infecciosa y no infecciosa; paniculitis; hemangioma; lesiones cutáneas precancerosas; carcinoma de células basales, por ejemplo, carcinoma de células basales superficial, carcinoma de células basales nodular y enfermedad de Bowen; linfomas cutáneos, cáncer de piel sin melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijas debidas a fármacos; cicatrizaciones cutáneas, incluyendo queloides; infecciones cutáneas, incluyendo infecciones cutáneas víricas; y efectos cosméticos incluyendo piel fotodañada;

10 **3. ojos:** blefaritis; conjuntivitis, conjuntivitis alérgica incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y conjuntivitis alérgica vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes; degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo víricas, fúngicas, y bacterianas;

15 **4. genitourinario:** nefritis incluyendo nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y cistitis crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (en varones y hembras);

20 **5. rechazo al aloinjerto:** agudo y crónico tras, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o tras transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto contra hospedador;

25 **6. otros trastornos autoinmunes y alérgicos** incluyendo artritis reumatoide, síndrome de intestino irritable, lupus sistémico eritematoso, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura idiopática trombocitopénica, fascitis eosinofílica, síndrome de hiperIgE, síndrome antifosfolípidos y síndrome de Sazary;

30 **7. oncología:** tratamiento de cánceres comunes incluyendo próstata, mama, pulmón, cáncer de ovario, de páncreas, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y neoplasias que afectan la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y las recidivas tumorales, y síndromes paraneoplásicos; y,

35 **8. enfermedades infecciosas:** enfermedades víricas tales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molusco contagioso, viruela, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (VPH), citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zoster (VVZ), rinovirus, adenovirus, coronavirus, gripe, síndrome paragripal; enfermedades bacterianas tales como tuberculosos y mycobacterium avium, lepra; otras enfermedades infecciosas, tales como enfermedades fúngicas, clamidia, candida, aspergillus, meningitis criptocócica, pneumocystis carinii, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosomas y leishmaniosis.

40 Por tanto, la presente invención proporciona el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en tratamiento.

45 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso del compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

50 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" incluye también "profilaxis" a no ser que las indicaciones especifiquen lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben tomarse de acuerdo con ello.

55 Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o se consideran de otra forma que están en un riesgo creciente de, la enfermedad o dolencia en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una dolencia concreta incluyen generalmente aquellos que tienen antecedentes familiares de la enfermedad o dolencia, o aquellos que se han identificado mediante ensayo o cribado genético por ser particularmente susceptibles a desarrollar la enfermedad o dolencia.

60 En particular, El compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención se pueden usar en el tratamiento del asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, VPH, infecciones bacterianas o una dolencia cutánea como se relaciona anteriormente en el presente documento (por ejemplo, dermatitis atópica, queratosis actínica, lesiones cutáneas precancerosas o infecciones víricas cutáneas). El compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden también ser útil como adyuvante de vacuna.

65 De acuerdo con ello, como aspecto adicional de la invención se proporciona el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del asma, EPOC o rinitis alérgica.

Como aspecto adicional de la invención se proporciona el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del asma.

5 Como aspecto adicional de la invención se proporciona el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del EPOC.

Como aspecto adicional de la invención se proporciona el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la rinitis alérgica.

10 Como aspecto adicional de la invención se proporciona el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como un adyuvante de vacuna.

15 Como aspecto adicional de la invención se proporciona el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una dolencia de la piel con se ha descrito anteriormente (por ejemplo, dermatitis atópica, queratosis actínica, lesiones precancerosas o infecciones víricas cutáneas).

20 Como aspecto adicional de la invención se proporciona el uso del compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma, EPOC o rinitis alérgica.

Como aspecto adicional de la invención se proporciona el uso del compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma.

25 Como aspecto adicional de la invención se proporciona el uso del compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC.

Como aspecto adicional de la invención se proporciona el uso del compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la rinitis alérgica.

30 Como aspecto adicional de la invención se proporciona el uso del compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una dolencia de la piel como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, dermatitis atópica, queratosis actínica, lesiones precancerosas o infecciones víricas cutáneas).

35 Como aspecto adicional de la invención se proporciona el uso del compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como un adyuvante de vacuna, en la fabricación de una vacuna para el tratamiento de una enfermedad o dolencia.

40 Para los usos terapéuticos anteriormente mencionados la dosificación administrada variará, por supuesto, con el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria del compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, si se inhala, puede estar en el intervalo de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Por ejemplo, una dosis de aproximadamente 0,1, a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal como una dosis de aproximadamente 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2, 5, 10, 20, 50 o 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Como alternativa, si el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra por vía oral, a continuación, la dosificación diaria puede estar en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg). Por ejemplo, una dosis oral de aproximadamente 0,1 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, tal como una dosis de aproximadamente 1, 2, 5, 10, 20, 50 o 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

50 Las dosificaciones mencionadas en el presente documento se refieren a la dosis de compuesto (I) como base libre. De acuerdo con ello, la dosis equivalente de una sal concreta será mayor debido al mayor peso molecular de la sal en comparación con la base libre.

55 Se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención por sí mismos, pero se administrarán generalmente en la forma de una composición farmacéutica donde el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, está asociado a un adyuvante, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

60 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede comprender de 0,05 a 99 % en peso (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80 % en peso, de forma aún más preferente de 0,10 a 70 % en peso, e incluso de forma más preferente de 0,10 a 50 % en peso, del compuesto (I), basándose todos los porcentajes en peso en la composición total.

65 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un adyuvante, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar el Compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un adyuvante, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía tópica (por ejemplo, administración a la piel o al pulmón y/o a las vías aéreas (mediante inhalación oral o nasal)) en la forma, por ejemplo, de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones en polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocidas como Turbuhaler®; o sistemáticamente, por ejemplo, mediante la administración oral en la forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o mediante administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones; o mediante administración subcutánea; o mediante administración rectal en la forma de supositorios; o transdérmicamente.

15 Para la administración oral, el compuesto de la invención puede premezclarse con un adyuvante o un transportador, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato cálcico, polietilenglicol, una cera, parafina, y similares, y a continuación comprimirse en comprimidos. Si se requieren comprimidos revestidos, los núcleos, preparados como se ha descrito anteriormente, pueden revestirse con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Como alternativa, el comprimido puede revestirse con un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico muy volátil.

25 Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, el compuesto de la invención puede premezclarse con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto utilizando cualquiera de los excipientes anteriormente mencionados para comprimidos. También se pueden rellenar formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención en cápsulas de gelatina dura.

30 Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en la forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de la invención, siendo el equilibrio azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como un agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la materia.

Composiciones farmacéuticas para la administración mediante inhalación

35 En una realización de la invención, la composición farmacéutica se administra mediante inhalación (oral o nasal).

El compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar utilizando un dispositivo de administración adecuado, por ejemplo, desde un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida, un nebulizador o un dispositivo de administración nasal. Se conocen bien dichos dispositivos.

40 En una realización adicional, la composición farmacéutica se administra por medio de un inhalador de polvo seco (DPI).

45 El DPI puede ser "pasivo" o accionado por la respiración, o "activo", cuando el polvo se dispersa mediante algún mecanismo diferente que la inhalación del paciente, por ejemplo, un suministro interno de aire comprimido. Actualmente, están disponibles tres tipos de inhaladores en polvo pasivos: inhaladores de dosis única, de dosis unitarias múltiples o multidosis (depósitos). En dispositivos de dosis únicas, se proporcionan dosis individuales, usualmente en cápsulas de gelatina, y han de cargarse en el inhalador antes del uso, cuyos ejemplos incluyen dispositivos Spinhaler® (Aventis), Rotahaler® (GlaxoSmithKline), Aeroliser™ (Novartis), Inhalator® (Boehringer) y Eclipse (Aventis). Los inhaladores de dosis unitarias múltiples contienen numerosas dosis empaquetadas individualmente, tanto como cápsulas de gelatina múltiples como en blísteres, cuyos ejemplos incluyen dispositivos Diskhaler® (GlaxoSmithKline), Diskus® (GlaxoSmithKline) y Aerohaler® (Boehringer). En dispositivos multidosis, el fármaco se almacena en un depósito de polvo a granel a partir del cual se miden las dosis individuales, cuyos ejemplos incluyen dispositivos Turbuhaler® (AstraZeneca), Easyhaler® (Orion), Novolizer® (ASTA Medica), Clickhaler® (Innovat Biomed) y Pulvinal® (Chiesi).

55 Se puede preparar una composición farmacéutica inhalable o una formulación en polvo seco para su uso en un DPI mezclando el principio activo finamente dividido (que tiene un diámetro promedio en masa generalmente igual a o menor que 10 µm, preferentemente igual a o menor que 5 µm) con una sustancia transportadora, por ejemplo, un monosacárido, disacárido o polisacárido, un alcohol azucarado, u otro poliol. Los transportadores adecuados son azúcares o alcoholes azucarados, por ejemplo, lactosa, glucosa, refinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Las partículas transportadoras pueden tener un diámetro promedio en peso de entre 20 a 1000 µm, más usualmente de 50 a 500 µm. La mezcla de polvo puede a continuación, según sea necesario, dispensarse en cápsulas de gelatina dura, conteniendo cada una la dosis deseada del principio activo.

65 Como alternativa, se puede preparar una composición farmacéutica inhalable procesando un polvo finamente

dividido (que consiste por ejemplo en un principio activo finamente dividido y partículas transportadoras finamente divididas) en esferas que se rompen durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado se carga en el depósito de fármaco de un inhalador multidosis, por ejemplo, que se conoce como Turbuhaler® donde un dispositivo de dosificación mide unitariamente la dosis deseada que a continuación el paciente inhala.

5 De acuerdo con ello, la presente invención proporciona también un inhalador de polvo seco, en particular, un inhalador de polvo seco de dosis unitarias múltiples, que contiene una composición farmacéutica inhalable de la invención.

10 En una realización adicional, El compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra por medio de un inhalador de dosis medida (MDI), particularmente un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI). El pMDI contiene el principio activo en forma de una solución o suspensión adecuada en un recipiente presurizado. El principio activo se administra accionando una válvula en el dispositivo pMDI. El accionamiento puede ser manual o accionado por la respiración. En el pMDI accionado manualmente, el usuario acciona el dispositivo a medida que
15 inhala, presionando, por ejemplo, un mecanismo de liberación adecuado en el dispositivo pMDI. Los pMDI accionados mediante la respiración se accionan cuando el paciente inhala a través de la boquilla del pMDI. Esto puede ser ventajoso ya que el accionamiento del dispositivo se controla con la inhalación del paciente y puede dar como resultado una dosificación más consistente del principio activo. Un ejemplo de un dispositivo pMDI incluye Rapihaler® (AstraZeneca).

20 Se puede preparar una composición farmacéutica inhalable para uso en un pMDI disolviendo o dispersando el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en un propulsor adecuado y con o sin excipientes adicionales tales como disolventes (por ejemplo, etanol), tensioactivos, lubricantes, conservantes o agentes estabilizantes. Los propulsores adecuados incluyen propulsores de hidrocarburos, clorofluorocarbono e
25 hidrofluoroalcano (por ejemplo, heptafluoroalcano), o mezclas de cualquiera de dichos propelentes. Los propulsores adecuados son P 134a y P227, cada uno de los cuales se puede usar solo o en combinación con otros propelentes y/o tensioactivo y/u otros excipientes. Cuando el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se usa como en forma de suspensión, el compuesto está presente adecuadamente en forma finamente dividida (que
30 tiene un diámetro promedio en masa generalmente igual a o menor de 10 µm, preferentemente igual a o menor de 5 µm).

En una realización adicional, El compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra por medio de un inhalador de dosis medida en combinación con un separador. Los separadores adecuados son bien
35 conocidos e incluyen Nebuchamber® (AstraZeneca) o Volumatic® (GSK).

En una realización adicional, El compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra por medio de un nebulizador. Son bien conocidos los nebulizadores adecuados.

40 Se puede preparar una composición farmacéutica inhalable para su uso en un nebulizador dispersando o disolviendo preferentemente el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en un medio acuoso adecuado. La composición puede incluir también, por ejemplo, un ajuste del pH y/o la tonicidad adecuado, tensioactivos y conservantes. En una realización adicional, El compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente
45 aceptables, se administra por vía nasal como pulverización desde un dispositivo de administración nasal adecuado, por ejemplo, una bomba pulverizadora o un MDI adaptado para la administración nasal. Como alternativa, la sal podría administrarse por vía nasal en forma de polvo utilizando un dispositivo DPI adecuado, por ejemplo, Rhinocort® Turbuhaler® (AstraZeneca).

Se puede preparar una composición farmacéutica inhalable nasalmente para su uso en una bomba pulverizadora o dispositivo de administración nasal MDI dispersando o disolviendo el compuesto (I), o una de sus sales
50 farmacéuticamente aceptables, en un medio acuoso adecuado similar a los descritos anteriormente para la inhalación mediante un dispositivo MDI. Las composiciones en polvo seco adecuadas para la administración nasal son como se ha descrito anteriormente en el presente documento en relación con la administración de DPI. Sin embargo, cuando sea deseable limitar la penetración del compuesto en el pulmón y mantener el compuesto en la cavidad nasal, puede ser necesario usar el compuesto como tamaños de partículas más grandes, por ejemplo, con
55 un diámetro de partícula promedio mayor de aproximadamente 10 µm, por ejemplo, de 10 µm to 50 µm.

De acuerdo con ello, la presente invención proporciona también un dispositivo inhalador adecuado para la administración nasal (por ejemplo, un inhalador de polvo seco, en particular, un inhalador de polvo seco de dosis unitarias múltiples, o un inhalador pMDI) que contiene una composición farmacéutica inhalable de la invención.

60 Composiciones farmacéuticas para la administración tópica externa

65 Cuando el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra como una composición farmacéutica tópica externa, las composiciones adecuadas incluyen, por ejemplo, pomadas, lociones, cremas, geles, esparadrapos, parches transdérmicos, cataplasmas, o polvos para la administración externa.

- Las pomadas, cremas y geles contienen el compuesto (I) de forma adecuada en una cantidad de aproximadamente 0,01-10 p/p %, y comprende además, por ejemplo, uno o más excipientes adicionales que incluyen agentes espesantes, una base acuosa u oleosa, un agente gelificante o un disolvente. Las bases acuosas/oleosas adecuadas incluyen agua y/o aceite tal como parafina líquida, un aceite vegetal tal como aceite de aráquid o aceite de ricino. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen polietilenglicol. Los ejemplos de agentes espesantes y gelificantes adecuados incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicol, grasa de oveja, cera de abeja, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, monoestearato de glicerilo y/o emulsionantes no iónicos.
- Las lociones adecuadas contienen el compuesto (I) en una cantidad de aproximadamente 0,01-10 % p/p y comprenden además, por ejemplo, uno o más excipientes adicionales incluyendo una base acuosa u oleosa, emulsionantes, estabilizantes, agentes dispersantes, inhibidores de la precipitación o agentes espesantes.
- Los polvos para uso externo contienen de forma adecuada el compuesto (I) en una cantidad de 0,01-10 % p/p, y se pueden formular usando una base en polvo adecuada tal como talco, lactosa y almidón.
- Las composiciones farmacéuticas para la administración tópica externa pueden ser particularmente adecuadas para el tratamiento de las dolencias cutáneas mencionadas en el presente documento (por ejemplo, dermatitis atópica, queratosis actínica, lesiones precancerosas o infecciones víricas cutáneas).
- El compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar junto con otros compuestos utilizados para el tratamiento de las dolencias anteriores.
- La invención se refiere además por tanto a tratamientos combinados donde el compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran simultánea o secuencialmente o como preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las dolencias relacionadas anteriormente. Por ejemplo, El compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede combinar con uno o más de los agentes relacionados a continuación:
- Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (a partir de ahora en el presente documento AINE) incluyen inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1 / COX-2 que se aplican tanto tópicamente como sistémicamente (tal como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores selectivos de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico inhibidores de la ciclooxigenasa (ClnODs); glucocorticosteroides (tanto administrados por rutas tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intraarticulares); metotrexato; leflunomida; hidroxycloquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares tales como derivados de ácido hialurónico; y suplementos nutritivos tales como glucosamina.
- La presente invención se refiere además adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención, junto con una citoquina o un agonista o antagonista de la función citoquina, (incluyendo los agentes que actúan sobre las rutas de señalización de las citoquinas tales como los moduladores del sistema SOCS) que incluyen los alfa-interferones, beta-interferones, y gamma-interferones; factor de crecimiento análogo a insulina de tipo 1 (IGF-1); interleuquinas (IL) incluyendo IL1 a 23, y antagonistas o inhibidores de la interleuquina tales como anakinra; inhibidores del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) tales como anticuerpos monoclonales dirigidos contra TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP-870) y antagonistas del receptor TNF incluyendo moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.
- Además, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, con un anticuerpo monoclonal dirigido a los linfocitos B (tales como CD20 (rituximab), MRA-a1L16R y Linfocitos T, CTLA4-1g (abatacept), HuMax 1l-15).
- La presente invención se refiere además adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención, con un modulador de la función del receptor de la quimioquina tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX3CR1 para la familia C-X3-C.
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, con un inhibidor de la metaloproteasa de matriz (MMP), es decir, las estromelisin, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasas; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como doxiciclina.
- La presente invención se refiere además adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención, y un inhibidor de la biosíntesis del leucotrieno, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína

5 activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alkilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianoaftaleno sustituido con piridinilo tal como L739.010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L746.530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

10 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, y un antagonista del receptor de los leucotrienos (LT) B4, LTC4, LTD4, y LTE4, seleccionado entre el grupos que consiste en la fenotiazina-3-1s tal como L-651.392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

15 La presente invención se refiere además adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención, y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tal como metilxantanina, incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE incluyendo un inhibidor PDE4 de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, y un antagonista del receptor de la histamina de tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicado de forma oral, tópica o parenteral.

25 La presente invención se refiere además adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención, un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista del receptor de la histamina de tipo 2 gastroprotectora.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, y un antagonista del receptor de la histamina de tipo 4.

30 La presente invención se refiere además adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención, y un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor alfa-1/alfa-2, tales como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropranolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

35 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, y unos agentes anticolinérgicos incluyendo el antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, tolterodina o bromuro de aclidinio.

40 La presente invención se refiere además adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención, y un agonista betaadrenoceptor (incluyendo los subtipos 1-4 del receptor beta) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, o pirbuterol, o uno de sus enantiómeros quirales, indacaterol, milveterol, carmoterol, olodaterol, (conocido anteriormente como BI 1744 CL), por ejemplo, como la sal de clorhidrato, vilanterol (conocido anteriormente como GW642444), por ejemplo, como la sal de trifenatato (acetato de trifenilo).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sodio.

50 La presente invención se refiere además adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, triamcinolona acetona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

55 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, con un agente que modula un receptor nuclear de hormona tal como PPAR.

60 La presente invención se refiere además adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención, junto con una inmunoglobulina (Ig) o la preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como un antiIgE (por ejemplo, omalizumab).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, y otro agente antiinflamatorio sistémico o aplicado tópicamente, tal como talidomida o uno de sus derivados, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

65 La presente invención se refiere además adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención, y a

combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como tiopurinas, y corticoesteroides tales como budesonida.

5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, junto con un agente bacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antivírico incluyendo acilovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de la proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido tal como nevirapina o efavirenz.

15 La presente invención se refiere además adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención, y un agente cardiovascular tal como un bloqueante del canal de calcio, un bloqueante beta-adrenoceptor, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina 2; un agente disminuidor de lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células de la sangre tal como pentoxifilina; un trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, y un agente del SNC tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco antiparkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de la MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de compP tal como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista de NMDA, un antagonista de la nicotina, un agonista de la dopamina o un inhibidor de la sintasa del óxido nítrico neuronal), o un fármaco anti-Alzheimer tal como donepezilo, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofina o metrifonato.

25 La presente invención se refiere además adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de acción central o periférica (por ejemplo, un opiáceo o uno de sus derivados), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otro agente-s antidepresivo, paracetamol, o un agente antiinflamatorio no esteroideo.

30 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, junto con un agente anestésico local aplicado parenteral o tópicamente (incluyendo inhalado) tal como lignocaína o un de sus derivados.

35 Se puede usar también un compuesto de la presente invención en combinación con un agente contra la osteoporosis incluyendo un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

40 La presente invención se refiere además adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención, junto con un: (i) un inhibidor de la triptasa; (ii) un antagonista del factor de activación plaquetaria (PAF); (iii) un inhibidor de la enzima convertidora de interleuquina (ICE); (iv) un inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de la molécula de adhesión incluyendo el antagonista de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de la quinasa tal como un inhibidor de la tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo, mesilato de gefitinib o mesilato de imatinib), una serina / treonina quinasa (tal como un inhibidor de la quinasa MAP tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa implicada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de ciclina); (viii) un inhibidor de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) kininB.sub1. - o B.sub2. -antagonista del receptor; (x) agente contra la gota, por ejemplo, colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo, probenecid, sulfipirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona del crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGF B); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF); (xvii) factor estimulador de las colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) tachiquinina NK.sub1. o NK.sub3. antagonista del receptor tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de la elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la sintasa del óxido nítrico inducido (iNOS); (xxiii) molécula homóloga del receptor quimioattractor expresada en linfocitos TH2, (tal como un polipéptido CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de los receptores de tipo Toll (TLR), (xxvi) agente modulador de los receptores de tipo purinérgico tales como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFκB, API, o STATS.

55 También se puede usar un compuesto de la invención en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, los agentes adecuados incluyen:

60 (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una de sus combinaciones, como se usa en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato tal como una fluoropirimidina del tipo 5-fluorouracilo o tegatur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo, una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimetabólico (por ejemplo, un alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxótere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, una epipodofilotoxina tal

como un etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecan o una camptotecina);

(ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador por defecto del receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo, acetato de megestrol), un inhibidor de la aromatasas (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa tal como finasteride;

(iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo, un inhibidor de la metaloproteinasas de tipo marimastat o un inhibidor de la función receptora del activador del plasminógeno de la uroquinasa);

(iv) un inhibidor de la función del factor del crecimiento, por ejemplo; un factor de crecimiento de anticuerpos (por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra erbb2 trastuzumab, o el anticuerpo dirigido contra erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa o un inhibidor de la serina/treonina quinasa. un inhibidor de la familia del factor de crecimiento (por ejemplo, un inhibidor EGFR de la familia de la tirosina quinasa tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (C11033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de los hepatocitos;

(v) un agente antiangiogénico tal como uno de los cuales inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo bevacizumab dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular, un compuesto divulgado en el documento WO 97/22596, documentos WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que trabaja mediante otro mecanismo (por ejemplo, linomida, un inhibidor de la función de la integrina α v β 3 o una angiostatina);

(vi) un agente de daño vascular tal como combretastatina A4, o un compuesto divulgado en los documentos WO 99/02166, documentos WO 00/40529, documentos WO 00/41669, documentos WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;

(vii) un agente utilizado en una terapia de sentido contrario, por ejemplo, uno dirigido a uno de los objetivos relacionados anteriormente, tal como ISIS 2503, un anti-ras de sentido contrario;

(viii) un agente utilizado en una solución de terapia génica, por ejemplo, soluciones para sustituir genes anómalos tales como p53 anómalo o BRCA1 o BRCA2 anómalo, soluciones GDEPT (un tratamiento con un profármaco de enzima dirigido a gen) tales como las que utilizan la citoxina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y soluciones para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tal como una terapia génica de resistencia a multifármacos; o (ix) un agente utilizado en una solución inmunoterapéutica, por ejemplo, las soluciones ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, la interleuquina 4 o el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos, soluciones para disminuir la energía de los linfocitos T, soluciones que utilizan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, soluciones que utilizan líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas y soluciones que utilizan anticuerpos anti-idiopáticos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un producto de combinación (por ejemplo, para el uso como un medicamento para el tratamiento de una de las dolencias relacionadas en el presente documento tal como EPOC, asma o rinitis alérgica) que comprende el Compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se ha definido anteriormente en el presente documento, y uno o más agentes seleccionados independientemente entre:

a) un inhibidor PDE4 que incluye un inhibidor de la isoforma PDE4D;

b) un agonista β -adrenoceptor tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol, indacaterol o carmoterol;

c) un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo, un antagonista de M1, M2 o M3, tal como un antagonista selectivo de M3) tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina o tolterodina;

d) un modulador de la función del receptor de la quimioquina (tal como un antagonista del receptor de CCR1 o CCR8);

e) un inhibidor de la función quinasa;

f) un agonista del receptor glucocorticoide no esteroideo;

g) un agonista del receptor glucocorticoide esteroideo;

h) un inhibidor de la proteasa (tal como un inhibidor de MMP12 o de MMP9); y

i) un agente antiproliferativo.

En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende una preparación de un primer principio activo que es un compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se ha definido anteriormente en el presente documento, y una preparación de uno o más segundos principios activos seleccionados entre:

a) un inhibidor PDE4 que incluye un inhibidor de la isoforma PDE4D;

b) un agonista β -adrenoceptor tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol, indacaterol o carmoterol;

- c) un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo, un antagonista de M1, M2 o M3, tal como un antagonista selectivo de M3) tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina o tolterodina;
- 5 d) un modulador de la función del receptor de la quimioquina (tal como un antagonista del receptor de CCR1 o CCR8);
- e) un inhibidor de la función quinasa;
- f) un agonista del receptor glucocorticoide no esteroideo;
- g) un agonista del receptor glucocorticoide esteroideo;
- h) un inhibidor de la proteasa (tal como un inhibidor de MMP12 o de MMP9); y
- 10 i) un agente antiproliferativo; e instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las preparaciones para un paciente que lo necesita.

Breve descripción de los dibujos

- 15 La figura 1 es un modelo de difracción de rayos X en polvo de la forma A del compuesto (I) medida a una longitud de onda de 1,5418 Å. El eje x muestra el valor 2-teta y el eje y la intensidad.
La Figura 2 es una traza de una calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la forma A del compuesto (I). El eje x muestra la temperatura (°C) y el eje y el flujo de calor (vatios/g).

Ejemplos

La presente invención se ilustrará ahora adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos donde, salvo que se indique otra cosa:

- 25 (i) las temperaturas se proporcionan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo en una sala a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C.
- (ii) En general, se siguió el curso de las reacciones mediante HPLC y los tiempos de reacción se proporcionan solo para ilustración.
- 30 (iii) Los rendimientos se proporcionan solo para ilustración y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante un desarrollo diligente del proceso; se repitieron las preparaciones si se requirió más material.
- (iv) Los símbolos químicos tienen sus significados usuales; Se usaron unidades y símbolos del SI.
- (v) Se proporcionan las relaciones de disolvente en volumen: en términos volumétricos (v/v).
- (vi) Salvo que se indique otra cosa, los materiales de partida estaban comercialmente disponibles.
- 35 (vii) Salvo que se indique otra cosa, se han generado nombres de ejemplos utilizando la función de nombrado de la IUPAC, el ACD Labs Versión 10 (Advanced Chemistry Development, Inc.).

Métodos generales

- 40 Se registraron los espectros de RMN ¹H a 298 K en un espectrómetro Bruker Avance-III 500 funcionando a 500 MHz.

"RPHPLC" significa HPLC preparativa en fase invertida usando columnas Waters Symmetry C8, Xterra, XBridge o Phenomenex Gemini usando acetonitrilo y cualquiera de una solución acuosa de acetato de amonio, amoniaco, ácido fórmico o ácido trifluoroacético como tampón cuando sea adecuado. Se llevó a cabo la cromatografía en columna en gel de sílice. El término "pasada a través de un SCX" significa que la mezcla se absorbió sobre SCX y se eluyó con un disolvente adecuado tal como metanol o acetonitrilo, a continuación, el producto de base libre se eluyó con una solución acuosa de amoniaco/metanol.

45

50 Se obtuvieron los espectros de masa en un equipo HPLCMS Agilent 100 provisto de una fuente multimodal.

Los modelos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se midieron con un equipo PANalytical X'Pert en configuración 2 θ - θ o un equipo PANalytical Cubix en configuración θ - θ para un intervalo de barrido 2° a 40° 2 θ con 100 segundos de exposición para un incremento de 0,02°. Los rayos x se generaron mediante un foco de cobre fino largo operado a 45 kV y 40 mA. La longitud de los rayos X de cobre era de 1,5418 Å. Los datos se recogieron en soportes de fondo cero donde se colocaron ~ 2 mg del compuesto. El soporte se fabricó de un único cristal de silicio, que se había cortado a lo largo de un plano no difractor y a continuación se pulió con un acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre esta superficie se anularon mediante la extinción de Bragg.

55

Se midieron los termogramas mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) utilizando un calorímetro de barrido diferencial TA Q2000 con panes de aluminio. Los pesos de las muestras variaron entre 0,5 y 5 mg. El procedimiento se llevó a cabo con un flujo de nitrógeno gaseoso (50 ml/min) y se estudió la temperatura desde 0 a 300 °C a una velocidad constante de aumento de temperatura de 10 °C por minuto.

60

Se midieron los termogramas termogravimétricos de sorción de vapor (TGA) utilizando un analizador termogravimétrico TA Q500 con panes de platino. Los pesos de las muestras variaron entre 1 y 5 mg. El procedimiento se llevó a cabo con un flujo de nitrógeno gaseoso (60 ml/min) y se estudió la temperatura desde la

65

temperatura ambiente a 300 °C a una velocidad constante de aumento de temperatura de 10 °C por minuto.

Se midieron los perfiles gravimétricos de sorción de vapor (GVS) usando un instrumento Q5000SA de TA Instruments. La muestra sólida de aproximadamente 1-5 mg se colocó en un recipiente de metal y se registró el peso de la muestra durante un método de etapa de ciclo doble (40 a 90 a 0 a 90 a 0 % de humedad relativa (RH), en etapas de una HR del 10 %).

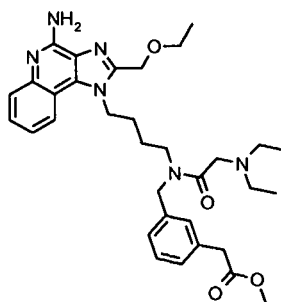
Abreviaturas

Se han utilizado las siguientes abreviaturas.

ac.	acuoso
DCM:	diclorometano
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EtOAc:	acetato de etilo
h:	horas
MeCN:	acetonitrilo
MeOH:	metanol
EM:	espectrometría de masas
min:	minutos
ta:	temperatura ambiente

Ejemplo 1

(3-1-[[4-[4-Amino-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil](*N,N*-dietilglicil)amino)metil]fenil)acetato de metilo



Una suspensión de (3-1-[[4-[4-amino-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil] amino)metil]fenil) acetato de metilo (507 mg) en MeCN (8 ml) se trató gota a gota con cloruro de cloroacetilo (94 µl) y la mezcla se agitó a ta durante 1 hora. Se añadió DMF (3 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida para eliminar el MeCN. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió dietilamina (390 mg), a continuación se agitó durante 18 horas a ta. La solución se repartió entre EtOAc y salmuera, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto mediante RPHPLC y se concentraron parcialmente mediante evaporación las fracciones puras para eliminar el MeCN y la mezcla de agua restante se enfrió y neutralizó mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido y cloruro de sodio, a continuación se extrajo la mezcla con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar como resultado el compuesto del título como un sólido (350 mg); MS multimodo (+) 589; RMN ¹H (500 MHz, DMSO, 91 °C) δ 7,98 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 3H), 6,19 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,63 - 4,47 (m, 4H), 3,62 - 3,54 (m, 7H), 3,34 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,50 - 2,45 (m, 4H), 1,83 (s, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,15 (t 3H), 0,87 (t, 6H).

El {3-1-[[4-[4-amino-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil]amino)metil]fenil} acetato de metilo utilizado como el material de partida se preparó como sigue.

(i) Carbamato de *tert*-butil {4-[(3-nitroquinolin-4-il)amino]butilo}

A una suspensión de 3-nitroquinolin-4-ol (60 g) en DCM (600 ml) y DMF (18 ml), se añadió cloruro de tionilo (29,9 ml) gota a gota durante 10 min y a continuación se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo sólido se añadió a una solución agitada de 4-aminobutilcarbamato de *tert*-butilo (65,3 g) y trietilamina (176 ml) en DCM (1000 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 horas, a continuación se evaporó hasta sequedad y el residuo se trituró con agua. El secado en un horno proporcionó el compuesto del subtítulo como un sólido (110 g); MS multimodo (+) 361;

(ii) Carbamato de *tert*-butil {4-[(3-aminoquinolin-4-il)amino]butilo}

Se disolvió cloruro de níquel(II) hexahidratado (18,4 g) en MeOH (360 ml) y se enfrió a 5 °C. Se añadió borohidruro de sodio (2,9 g) seguido por el producto de la etapa (i) (28 g). Se añadió más borohidruro de sodio (11,7 g)

lentamente manteniendo la temperatura por debajo de 23 °C, a continuación se agitó durante 1 h. la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se vertió en solución de bicarbonato de sodio (300 ml). El disolvente se redujo a la mitad y a continuación se extrajo con cloroformo, la combinación de extractores orgánicos se secó, y el disolvente se eliminó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (22 g); MS multimodo (+) 331

5

(iii) Cloruro de 2-etoxiacetilo

A una solución de ácido 2-etoxiacético (25 g) en DCM (300 ml) se añadió dicitclohexilamina (47,4 ml) gota a gota y se agitó durante 1 hora. A continuación se añadió cloruro de tionilo (19,2 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante 3 horas. La reacción se diluyó con éter (600 ml) y se filtró, el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del subtítulo como un aceite de color marrón pálido (30 g).

10

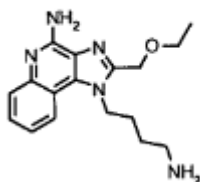
(iv) Carbamato de *tert*-butil {4-[2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5*c*]quinolin-1-il]butilo}

Se añadió el producto de la etapa (iii) (10,38 g) gota a gota a una solución del producto de la etapa (ii) (28 g) a 0 °C en DCM (400 ml) y trietilamina (11,81 ml) durante 1 hora, a continuación se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a ta y la solución se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó y se eliminó el disolvente. El producto bruto se purificó en sílice para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (26 g); MS multimodo (+) 399.

15

20

(v) 1-(4-Aminobutil)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

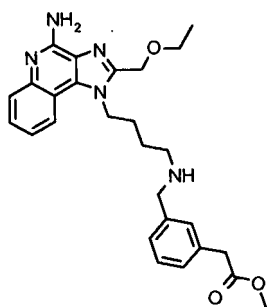


Una solución del producto de la etapa (iv) (3 g) en MeOH (100 ml) se trató con HCl en dioxano (14,51 ml, 4 M) y la mezcla de reacción se dejó reposar a 20°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se sometió a mezcla azeótropa con MeCN para dar el sólido como una sal de clorhidrato. Este se disolvió en MeOH (100 ml) y se pasó a través de un cartucho SCX eluyendo con NH₃/ MeOH al 10 %. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a destilación azeotrópica con MeCN para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (2,3 g); MS multimodo (+) 314.

25

30

(vi) Acetato de metil {3-[(4-[4-amino-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil)amino]metil]fenilo}



35

Una solución del producto de la etapa (v) (1,1 g) en MeOH (30 ml) se trató con ácido acético (0,37 ml) seguido por 2-(3-formilfenil)acetato de metilo (0,61 g) y se agitó a ta durante 20 min y a continuación se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,41 g) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y una solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se evaporó a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (1,16 g); MS multimodo (+) 476; RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 9,41 (s, 2H), 8,95 (s, 2H), 8,74 (dd, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,46 - 7,28 (m, 4H), 4,94 - 4,74 (m, 4H), 4,14 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,65 - 3,35 (m, 5H), 3,00 (s, 2H), 2,04 - 1,87 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 1,18 (t, 3H).

40

45

El compuesto preparado en el Ejemplo 1 era cristalino (forma A del compuesto (1)) y proporcionó el modelo XRPD que se muestra en la Figura 1 cuando se midió a una longitud de onda de 1,5418 Å. Se muestran los picos más prominentes del modelo XRPD para la forma A del compuesto (1) en la Tabla 1 de la memoria descriptiva.

Cuando se calienta en un calorímetro de barrido diferencial (DSC) (condiciones según la sección de Ejemplo), la forma A del compuesto (1) presenta una endoterma de fusión con una temperatura al inicio a aproximadamente 108 °C, tal como se ilustra en la Figura 2.

- 5 Los termogramas termogravimétricos de sorción de vapor (TGA) de la forma A del compuesto (1) no muestran pérdida de masa antes de la fusión del compuesto.

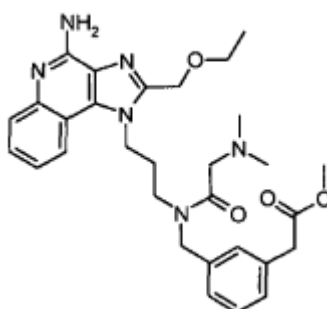
Los perfiles gravimétricos de sorción de vapor (GVS) de la forma A del compuesto (1) muestran un aumento de masa 0,5 % con una humedad relativa del 80 % en el ciclo 1 y del 0,64 % en el ciclo 2.

10

Ejemplo comparativo 1

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5,c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo

15



El compuesto puede prepararse usando el método descrito en el Ejemplo 7 del documento 2008/135791.

Actividad biológica

20

Ensayo TLR7 en seres humanos

El TLR7 recombinante humano se expresó de forma estable en una línea de células HEK293 que expresaba ya de forma estable el plásmido indicador pNiFty2-SEAP; la integración del gen indicador se mantuvo mediante selección con el antibiótico zeocina. La secuencia variante más común del TLR7 humano (representada por la secuencia AF240467 del EMBL) se clonó en el vector de expresión de células de mamífero pJUNO y se transfirió en esta línea de células indicadoras. Se seleccionaron transfectantes con expresión estable utilizando el antibiótico blasticidina. En esta línea de células indicadoras, la expresión de la fosfatasa alcalina secretada (SEAP) se controló mediante un promotor compuesto NFκB/ELAM-1 que comprende cinco sitios NFκB combinados con el promotor ELAM-1 proximal. La señalización de TLR conduce a la translocación de NFκB y la activación del promotor da como resultado la expresión del gen SEAP. Se evaluó la activación específica de TLR7 determinando el nivel de SEAP producido tras la incubación durante la noche de las células a 37 °C con el compuesto normalizado en presencia de dimetilsulfóxido (DMSO) al 0,1 % (v/v). La inducción dependiente de la concentración de la producción de SEAP por compuestos se expresó como la concentración de compuesto que produjo la mitad del nivel máximo de inducción de SEAP para este compuesto (pCE50).

35

El compuesto (1) (Ejemplo 1) proporcionó un pCE50 promedio de 7,4 (n=7).

El Ejemplo comparativo 1 proporcionó un pCE50 promedio de 6,4 (n=4).

Estabilidad en plasma de macaco

40

Para determinar la vida media del compuesto de ensayo en plasma de macaco, se llevaron a cabo incubaciones a 37 °C en un baño de agua con agitación. El compuesto de ensayo (5 µl de 100 µM de disolución madre en MeCN) se replicó en 0,495 ml de plasma para dar una concentración final en la incubación de 1 µM. Se extrajeron alícuotas (50 µl) en diversos puntos temporales (normalmente 0, 20 y 40 s, 1, 2, 3, 5 y 10 min) y se inactivaron rápidamente en MeCN (300 µl) seguido por el análisis del compuesto progenitor mediante LC-MS-MS (modo MRM). Se calculó la vida media a partir del declive del área máxima del compuesto de ensayo en el tiempo

El Compuesto (1) (Ejemplo 1) proporciona una vida media promedio de 1,2 minutos (n=6)

El Ejemplo comparativo 1 proporciona una vida media de 11 minutos (n=1)

45

Estabilidad en plasma humano

50

Para determinar la vida media del compuesto de ensayo en plasma humano, se llevaron a cabo incubaciones a 37 °C en un baño de agua con agitación. El compuesto (5 µl de disolución madre 100 µM en MeCN) se replicó en 0,495 ml de plasma para dar una concentración final en la incubación de 1 µM. Se extrajeron alícuotas (50 µl) en

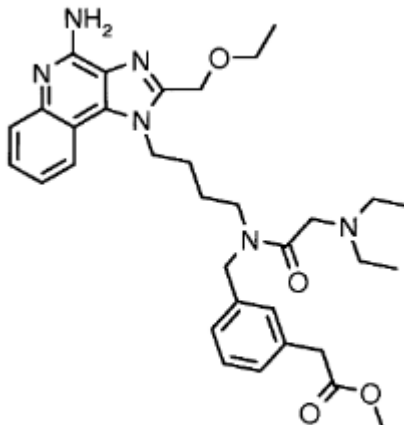
diversos puntos temporales (normalmente 0, 20 y 40 s, 1, 2, 3, 5 y 10 min) y se inactivaron rápidamente en MeCN (300 μ l) seguido por el análisis del compuesto progenitor mediante LC-MS-MS (modo MRM). Se calculó la vida media a partir del declive del área máxima del compuesto de ensayo en el tiempo.

El compuesto (1) (Ejemplo 1) proporciona una vida media promedio de 0,3 minutos (n=8)

5 El Ejemplo comparativo 1 proporciona una vida media de 0,7 minutos (n=1)

REIVINDICACIONES

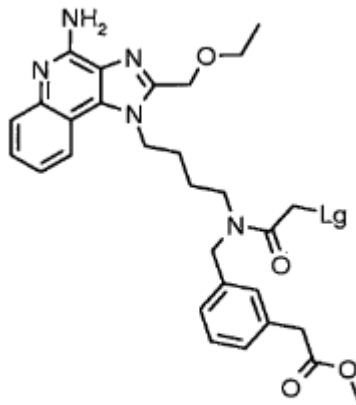
1. El compuesto, que tiene la fórmula (1): o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



(I)

- 5
2. El compuesto, que tiene la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.
3. El compuesto, que es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.
- 10
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y junto con un adyuvante, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable.
- 15
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en terapia.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento del asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, VPH, infecciones bacterianas, queratosis actínicas o lesiones cutáneas precancerosas.
- 20
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de la EPOC.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento del asma.
- 25
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso como adyuvante de vacuna.
- 30
10. Un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 1 que comprende

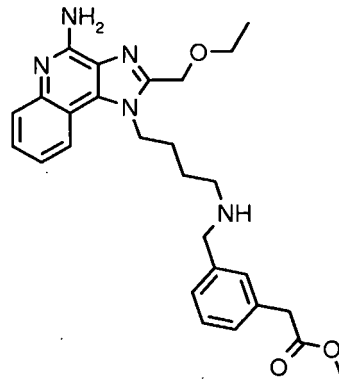
Proceso (a): la reacción de un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales:



(II)

donde Lg es halo, mesilato, triflato, besilato o tosilato; con dietilamina; o

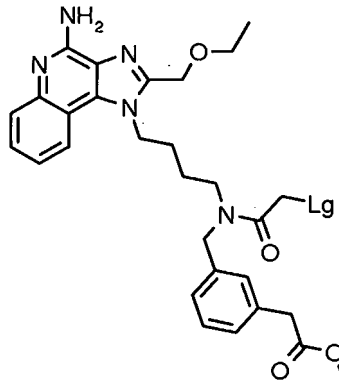
5 Proceso (b): la reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales:



(III)

10 con ácido 2-(dietilamino)acético o una de sus sales; y posteriormente formar opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

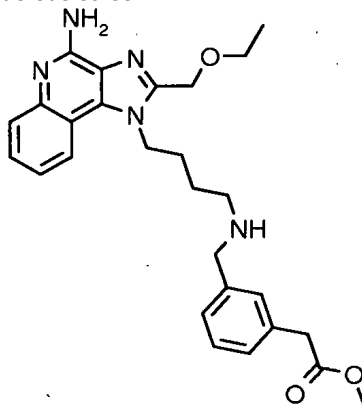
11. Un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales:



(II)

15 donde Lg es halo, mesilato, triflato, besilato o tosilato.

12. Un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales:



(III)

5 13. Un producto de combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se define en la reivindicación 1 y otro agente terapéutico.

Figura 1

Patrón de rayos X en polvo de la forma A del compuesto (I)

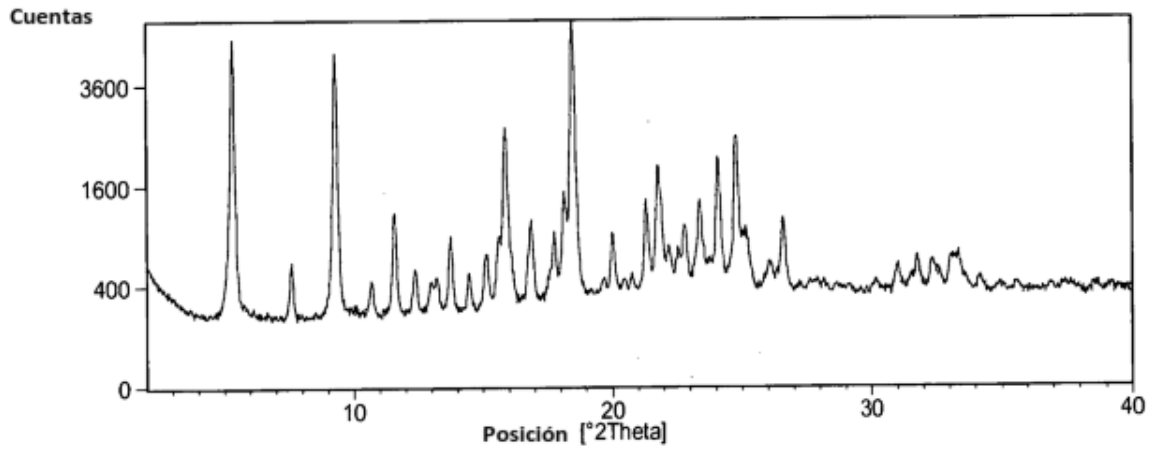


Figura 2

Traza de la calorimetría de barrido diferencial (CDB) para la forma A del compuesto (I)

