

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 069**

51 Int. Cl.:

C07D 473/16 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2012** **PCT/US2012/072103**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.07.2013** **WO2013103601**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2012** **E 12819169 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016** **EP 2800750**

54 Título: **Nucleósidos carbocíclicos y su uso farmacéutico y composiciones**

30 Prioridad:

03.01.2012 US 201261582550 P

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

29.03.2017

73 Titular/es:

**CELLCEUTIX CORPORATION (100.0%)
100 Cummings Center Suite 151-B
Beverly, Massachusetts 01915, US**

72 Inventor/es:

MENON, KRISHNA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 607 069 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

Nucleósidos carbocíclicos y su uso farmacéutico y composiciones

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a nucleósidos carbocíclicos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a procedimientos para la preparación de tales compuestos, a productos intermedios utilizados en la preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y a los usos de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, psoriasis, eczema y seborrasis.

Los nucleósidos carbocíclicos antes mencionados y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, al ser administrados a un paciente, pueden producir, directa o indirectamente, compuestos antiinflamatorios. Tal compuesto puede producirse por hidrólisis o puede ser un metabolito. Por consiguiente estos compuestos son útiles en el tratamiento de la psoriasis y otras enfermedades inflamatorias de la piel. Actualmente hay un gran interés en encontrar nuevas terapias para las enfermedades anteriores.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de la psoriasis. La psoriasis es una enfermedad autoinmunitaria crónica que aparece en la piel. En la psoriasis, el ciclo de crecimiento de las células de la piel es acelerado por señales inmunitarias incorrectas, pero no es conocida la causa exacta de la enfermedad. Los estudios de investigación en este campo sugieren que el aumento de la proliferación y la hiperplasia de las células epidérmicas intervienen en la patogénesis de la psoriasis [Anderson et. al., Pathogenesis of skin disease, 67 (1986)]. También se considera que la psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel en la que los neutrófilos están asociados con lesiones psoriásicas. También, se publican en la bibliografía niveles más altos de ácido araquidónico en las placas psoriásicas que en los tejidos normales. Los metabolitos del ácido araquidónico desempeñan un importante papel en la psoriasis porque son vasodilatadores y quimioatrayentes para los neutrófilos. También se sabe que en las lesiones psoriásicas, Psoriasis Susceptibility-related RNA Gene Induced by Stress (PRINS) se incrementa significativamente la actividad de la 12R-lipoxigenasa y IL-20. La potenciación de la proliferación de los queratinocitos en las placas psoriásicas también está documentada en la bibliografía. Se ha encontrado que en lesiones psoriásicas, los niveles de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) están disminuidos, lo que puede tener como resultado una disminución de la regulación de la división celular debido a una menor activación de la proteína quinasa. Estos estudios sugieren además que la psoriasis no es simplemente una enfermedad de la epidermis [Farber et. al., Psoriasis: a disease of the total skin. J.Am.Acad. Dermat. 12,150 (1985); Powrie et. al. J. Cxp. Med. 179, 589 (1994)].

La psoriasis es una enfermedad prevalente, y se ha estimado que aproximadamente el 3% de la población mundial padece psoriasis. Esto incluye el 2,2% de la población de los Estados Unidos de América solamente. Es un objetivo que vale la pena el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad crónica. Una amplia variedad de fármacos no específicos tales como litio, β -bloqueantes, antimaláricos, corticosteroides y agentes antiinflamatorios no esteroideos han sido investigados para el control de la psoriasis [Abel et. al., J. Am. Acad. Dermatol. 15, 1007 (1986)]; sin embargo, no hay fármacos específicos para esta enfermedad en el mercado.

Los compuestos actualmente disponibles comercialmente para el tratamiento de la psoriasis adolecen de una o más deficiencias, incluyendo los efectos secundarios, la falta de eficacia suficiente y un método de administración inconveniente o no estético. En consecuencia, persiste la búsqueda de tratamientos efectivos. La presente invención se refiere a compuestos nuevos y eficaces para el tratamiento de la psoriasis y otras enfermedades inflamatorias de la piel.

Están bien establecidos modelos animales para la evaluación de la eficacia de las moléculas de fármacos para el tratamiento de la psoriasis [Schon et. al., Nature Med.3, 183 - 188 (1997); Wrone-Smith et al. J. Clin. Invest. 98, 1878 - 1887 (1996); Christofidou-Solomidou et al., J. Am. Pathol. 150, 631 - 639 (1997); Nickoloff et. al., J. Invest. Dermatol. 108, 539 (1997); Prens et. al. Clin. Dermatol. 13, 115 - 129 (1995); Carroll et. al., Cell 83, 957 - 968 (1995); Sundberg et. al., Handbook of Mouse Mutations with Skin and Hair Abnormalities, 253 - 268 (1994); Boehncke et. al., Arch. Dermatol. Res. 286, 325 - 330 (1994) y Boehncke et. al., Nature 379, 777 (1996)].

El abacavir, (-)-cis-[4-[2-amino-6-ciclopropilamino)-9H-purin-9-il] -2-ciclopenten-il] -1-metanol, un nucleósido carbocíclico que posee un anillo de 2,3-deshidrociclopenteno, se cita en la patente de los Estados Unidos 5.034.394 como inhibidor de la transcriptasa inversa. Recientemente se ha publicado una estrategia general de síntesis para la preparación de este tipo de compuesto y compuestos intermedios [Crimmins, et. al., J. Org. Chem., 61, 4192 - 4193 (1996) y 65, 8499 - 8509 - 4193 (2000)]. Como se discute con mayor detalle más adelante, en una realización particular la presente invención se refiere a nuevos ésteres de abacavir, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, acetato de (-)-cis-[4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purina-9-il]-2-ciclopenteno -1- hidroximetilo (también denominado Prurisol) y sus sales farmacéuticamente aceptables. El prurisol es un compuesto biodisponible oralmente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel tales como psoriasis, eczema y seborrasis.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la producción de IL-20 en ratones mediante Prurisol (a dosis de 10 mg/kg o 2 x 10 mg/kg) y MTX (metotrexato) (a dosis de 7,5 mg/kg).

- 5 La Figura 2 muestra la supresión del gen de ARN relacionado con la susceptibilidad a la psoriasis inducida por estrés (PRINS) después de administrar Prurisol (a dosis de 10 mg/kg o 2 x 10 mg/kg) y MTX (7,5 mg/kg).

La Figura 3 muestra el aspecto de la piel después de la administración de Prurisol y MTX.

La Figura 4 muestra la normalización de la piel en los parámetros histológicos comparada con la piel completamente psoriásica y el MTX.

La Figura 5 muestra la inducción de la actividad de 12-R lipoxigenasa mediante Prurisol y MTX.

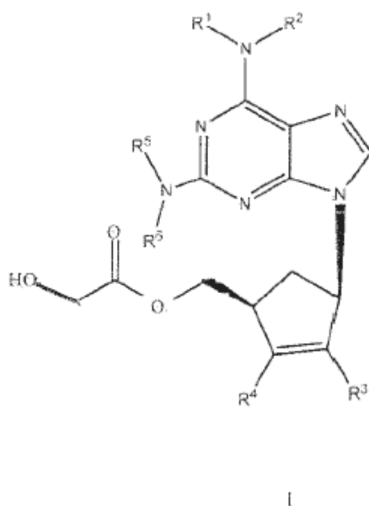
- 10 La Figura 6 muestra el aspecto de la piel a simple vista en animales psoriásicos y en los que han sido tratados con Prurisol.

La Figura 7 muestra la reducción de CD4.

La Figura 8 muestra la reducción de CD8.

Sumario de la invención

- 15 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



en la que R^1 y R^2 se eligen independientemente entre hidrógeno, CO_2 alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_4$, alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_6$, alquienilo $\text{C}_2 - \text{C}_6$ y alquinilo $\text{C}_2 - \text{C}_6$, en donde los restos alquilo de dichos grupos alquilo, alquienilo y alquinilo pueden ser de

cadena lineal, de cadena ramificada o una combinación de cadena lineal y ramificada, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_6\text{H}_5$ en donde n

- 20 es de 0 a 3, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ en donde n es 1 a 2, cicloalquilo $\text{C}_3 - \text{C}_7$, un anillo heterocíclico de tres a doce miembros que contiene hasta 3 heteroátomos donde los heteroátomos se eligen independientemente entre O, N o S y donde cada anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono por 1 a 3 sustituyentes elegidos independientemente entre alcoxi $\text{C}_1 - \text{C}_6$ y O - alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_6$;

R^3 y R^4 se eligen independientemente entre hidrógeno y alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_6$;

- 25 R^5 y R^6 se eligen independientemente entre hidrógeno y $-\text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_9$;

y sus sales aceptables farmacéuticamente.

Una forma de realización de la presente invención se refiere al acetato de (-)-cis-[4-[2-amino-6-(ciclopropilamino) - 9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno -1- hidroximetilo (Prurisol) y sus sales aceptables farmacéuticamente.

- 30 Una forma de realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, tales como psoriasis, eczema y seborrasis, que comprende un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las realizaciones anteriores y un vehículo farmacéuticamente eficaz.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, tales como psoriasis, eczema y seborriasis, que comprende una cantidad efectiva como antiinflamatorio de un compuesto de la fórmula I como se define en una cualquiera de las realizaciones anteriores y un vehículo farmacéuticamente eficaz. En una forma de realización el compuesto es acetato de (-)-cis-[4-[2- amino-6- (ciclopropilamino)-9H-purin-9-il] -2-ciclopenteno-1-hidroximetilo (Prurisol) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otras realizaciones de la presente invención se refieren a una composición farmacéutica para el tratamiento de la psoriasis que comprende una cantidad eficaz contra la psoriasis de un compuesto de la fórmula I según se define en cualquiera de las realizaciones anteriores y un vehículo farmacéuticamente efectivo.

Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos aceptables farmacéuticamente para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria de la piel, tal como psoriasis, eczema y seborriasis.

En una realización de la invención, la enfermedad inflamatoria de la piel se elige entre psoriasis, eczema y seborriasis.

Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria de la piel en un paciente que lo necesita.

Otra forma de realización de los compuestos de la invención de fórmula (I) o una sal de los mismos aceptable farmacéuticamente para uso en un método de tratamiento de la psoriasis.

En otras realizaciones de la invención, las composiciones son composiciones tópicas.

En otras realizaciones de la invención las composiciones están en forma de dosis unitaria.

Las sales aceptables farmacéuticamente de los compuestos de fórmula I incluyen las sales de adición de ácido y de base (incluyendo disales) de los mismos. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, dibenzato, hidrocloreto/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetonato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Las sales de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc. Para una revisión de sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I puede prepararse fácilmente mezclando soluciones del compuesto de fórmula I y el ácido o la base que se deseen, según los casos. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración, o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar entre completamente ionizada y casi no ionizada.

Los compuestos de fórmula I y sus sales aceptables farmacéuticamente (en adelante también denominados compuestos activos) pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. Los compuestos activos (incluyendo los que están en forma de sales, bases libres, ácidos libres y compuestos neutros) pueden formar hidratos y otros solvatos. El término "solvato" se utiliza en el presente texto para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente aceptable farmacéuticamente, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua. Los solvatos aceptables farmacéuticamente incluyen hidratos y otros solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, p. ej. D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO. Los compuestos activos pueden existir como clatratos u otros complejos. En general, las formas solvatadas, hidratadas y similares son equivalentes a las formas no solvatadas, no hidratadas/anhidras y similares, y se pretende que los compuestos, composiciones y usos reivindicados en el presente texto comprendan estas formas, así como las formas isómeras, cristalinas y amorfas y los compuestos marcados isotópicamente que se discuten más adelante, dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula I contiene un grupo alqueno o alquénico o un grupo cicloalqueno, son posibles isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede presentarse isomería tautomérica ("tautomería"). Se desprende que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomería. Los compuestos de fórmula I pueden existir también como isómeros si forman sales de adición de ácido o de base en las que el ion contrario es ópticamente activo, por ejemplo D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo DL-tartrato o DL-arginina.

Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en este

campo. Véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

Los isómeros cis/trans pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo por cromatografía y cristalización fraccionada.

En general, los compuestos enantioméricamente puros de la presente invención pueden prepararse y pueden aislarse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado y resolución de un racemato (o un racemato de una sal o derivado). Por ejemplo, se puede separar un racemato (o un precursor racémico) utilizando cromatografía quiral de líquidos de alta presión (HPLC). Alternativamente, se puede hacer reaccionar un racemato (o un precursor racémico) con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula I contiene un resto ácido o básico, con un ácido o una base tales como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar por cromatografía o cristalización fraccionada o ambos y se pueden convertir uno o ambos diastereoisómeros en el correspondiente enantiómero puro por medios bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos quirales de la presente invención (y sus precursores quirales) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, normalmente HPLC, sobre una resina con una fase estacionaria asimétrica y con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% de isopropanol, normalmente de 2 a 20%, y de 0 a 5% de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

En estado sólido, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma cristalina o amorfa.

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la fórmula I reivindicados en el presente texto en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrados habitualmente en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S . Ciertos compuestos de fórmula I marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o tejidos sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de la facilidad de su incorporación y medios de detección fáciles. La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que tienen como resultado una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida mitad in vivo o una reducción de los requisitos de dosificación, y por ello pueden ser preferidos en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor sustrato.

Los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado, en vez del reactivo no marcado empleado con anterioridad.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I en la que R^1 y R^2 son un hidrógeno y un grupo ciclopropilo, respectivamente, como se ha definido anteriormente para la fórmula I haciendo reaccionar el compuesto 4 (mostrado en el Esquema II más adelante) con cloruro de terc-butildimetilsililoxi) acetilo, seguido por tratamiento con ácido y, si se desea, preparar la base libre o una sal de adición de ácido diferente. En una realización de la invención, el disolvente se elige entre trietilamina o diisopropiletilamina o N-metilmorfolina.

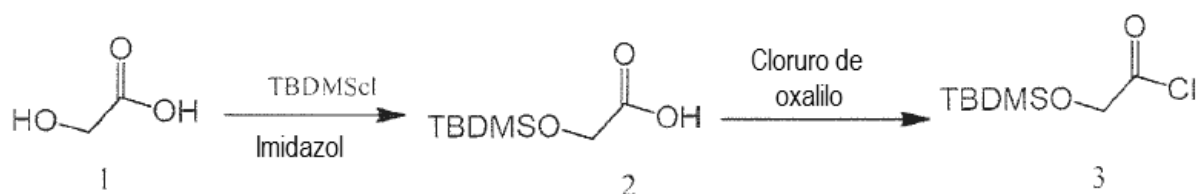
En una forma de realización de la invención, las sales hidrobromuro de adición de ácido se preparan sustituyendo un material de partida que contiene bromo en los procedimientos descritos anteriormente. Las sales mesilato se preparan sustituyendo un material de partida de mesilato en los procedimientos descritos anteriormente. Puede prepararse del mismo modo una disal de la presente invención usando una sal como material de partida. Puede ser posible formar una sal así si la base libre tiene dos centros básicos.

Una realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de psoriasis, eczema y seborriasis y otras enfermedades inflamatorias de la piel, que comprende acetato de (-)-cis-[4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-hidroximetilo (Prurisol). La estructura química del Prurisol se muestra más adelante (véase la fórmula 9). Es altamente biodisponible por vía oral (%F = 83%) y se metaboliza principalmente a través de alcohol deshidrogenasa o glucuronil transferasa. También es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Es estable y se almacena a temperatura ambiente y protegido de la luz. Como se discute más adelante, el acetato de (-)-cis-[4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-hidroximetilo (Prurisol) ha demostrado una actividad significativa contra la psoriasis en modelos animales.

Descripción detallada de la invención.

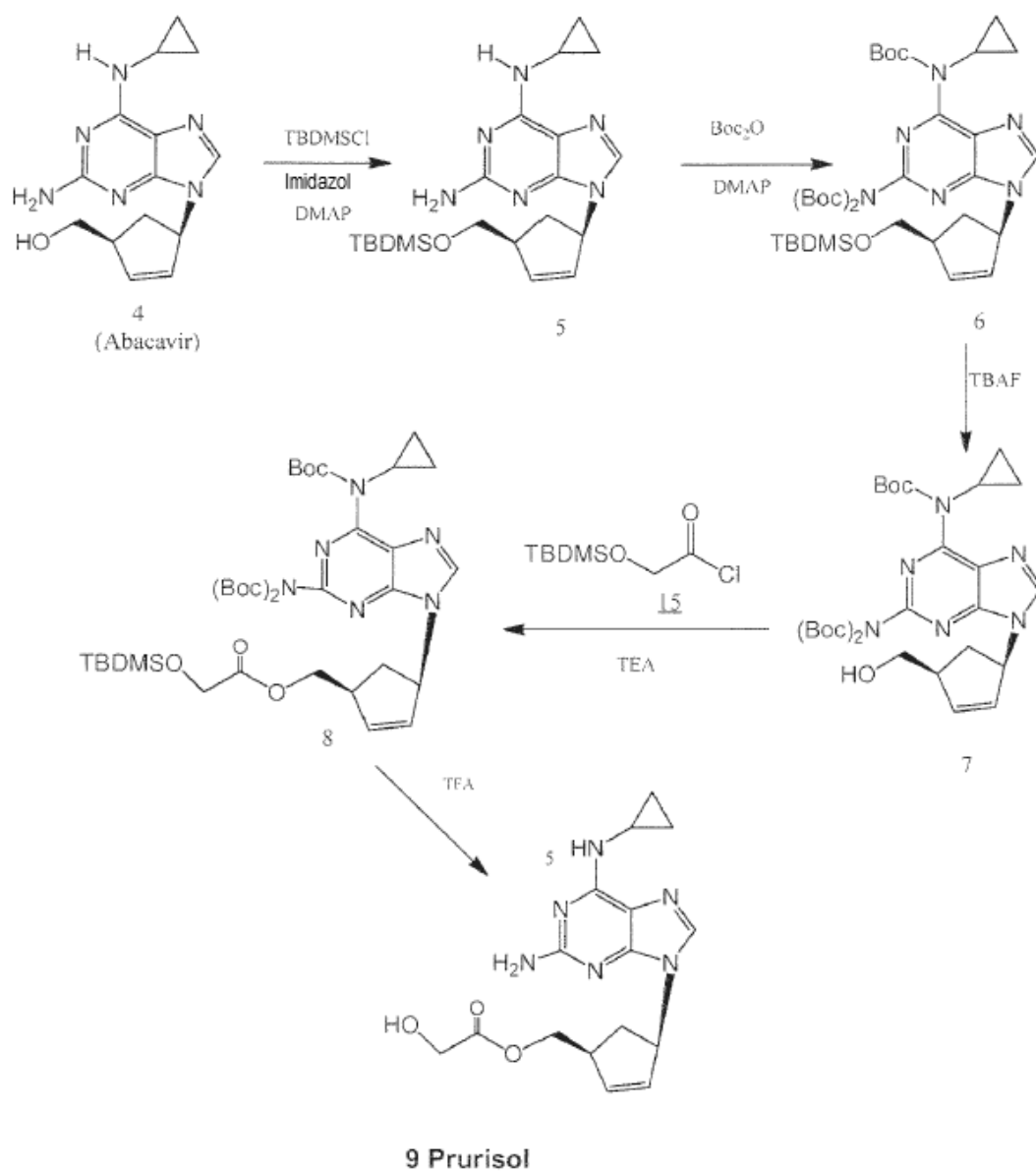
Los siguientes esquemas de reacción ilustran la preparación de Prurisol.

Esquema I



- 5 El Esquema I muestra la preparación de cloruro de terc-butildimetilsililo acetato. El ácido glicólico en reacción con TBDMS-Cl (cloruro de terc-butildimetilsililo) en presencia de imidazol proporcionó ácido O-terc-butildimetilsililoacético que, por reacción con cloruro de oxalilo, dio el derivado de cloruro de ácido deseado.

Esquema II



El esquema II muestra la síntesis de Prurisol. El material de partida Abacavir (4) puede prepararse fácilmente mediante el método de la bibliografía [Crimmins, et. al., J. Org. Chem., 61, 4192 - 4193 (1996) y 65, 8499 - 8509 - 4193 (2000)], que al tratar con TBDMS-Cl como se ha descrito antes dio el derivado O-terc-butildimetilsililoxi (5). El compuesto 5, al reaccionar con carbonato de di-terc-dibutilo, proporcionó un buen rendimiento del compuesto (6), que después del tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio proporcionó el intermedio clave deseado 7. Este compuesto, al reaccionar con el compuesto 3, dio el éster protegido 8, que, después de la desprotección con ácido, dio el compuesto 9 (Prurisol).

Un profesional con una experiencia normal en la técnica sabría cómo seleccionar las condiciones entre las que se han discutido con anterioridad o hacer modificaciones en las mismas con el fin de preparar otros compuestos específicos de Fórmula I que son de interés, incluyendo compuestos en los que R^1 y R^2 son distintos de un hidrógeno y compuestos en los que R^2 es distinto de un grupo ciclopropilo.

La presente invención comprende también compuestos para uso en un método para la inhibición de la psoriasis, que es una enfermedad autoinmunitaria crónica que aparece en la piel. El método incluye poner en contacto las células de la piel con el compuesto de fórmula I en una cantidad suficiente para inhibir el ciclo de crecimiento. En general, la fórmula I es útil en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de la piel incluyendo eczema, esclerodermatitis y seborrasis. Los compuestos descritos en el presente texto pueden formar el ingrediente activo de una composición farmacéutica, y se administran normalmente mezclados con excipientes o vehículos adecuados elegidos adecuadamente son comprimidos o cápsulas orales. Las composiciones de dosificación tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, supositorios y polvos, dependen del modo de administración pretendido, que puede ser a través de cualquier ruta aceptable. Estas rutas de administración incluyen la administración oral, local, transdérmica, subcutánea y nasal. Una o más de estas vías pueden ser utilizadas en un solo paciente. Los compuestos de la invención se pueden usar preferiblemente como forma de dosificación oral para la administración y se pueden combinar con vehículos inactivos no tóxicos aceptables farmacéuticamente, tales como agua, glicerol, etanol y similares. Los excipientes inertes, que se usan comúnmente como aglutinantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes, también se pueden incorporar a la mezcla para administración oral.

Si es necesario, la composición farmacéutica que se va a administrar puede contener también cantidades minoritarias de sustancias no tóxicas tales como agentes de tamponamiento de pH, agentes emulsionantes, acetato de sodio, etc. El régimen de dosificación de la utilización de los compuestos dependerá de la especie, el sexo, el peso, la edad, las condiciones médicas del paciente, la vía de administración y la gravedad de la afección que se ha de tratar. Un médico experto puede determinar y prescribir fácilmente la dosificación eficaz del fármaco para tratar la enfermedad.

Dependiendo de la enfermedad y condición del paciente, el término "tratamiento" tal como se utiliza en el presente texto puede incluir uno o más de los tratamientos curativo, paliativo y profiláctico. La dosificación precisa administrada de cada compuesto activo variará dependiendo de varios factores, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, el tipo de paciente y el tipo de estado de enfermedad que se está tratando, la edad del paciente y la ruta o rutas de administración.

Para la administración a pacientes humanos, se anticipa que la dosis diaria total de los compuestos activos se encuentra en el intervalo de 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal, dependiendo del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 10 mg a 100 mg por kg de peso corporal. La dosis diaria total puede ser administrada en dosis únicas o divididas. Para un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 70 kg, la dosificación sería de aproximadamente 70 mg a 7000 mg para la administración oral. El médico podrá fácilmente determinar las dosis para los sujetos cuyo peso cae fuera de este intervalo, tales como los niños y los ancianos. Un veterinario podrá determinar fácilmente las dosis para otros mamíferos.

Se describe la administración oral por medio de una cápsula de gelatina o suspensión que comprende 10 mg de un compuesto activo por kg de peso corporal. Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, la forma de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosis diaria total se puede administrar en dosis única o dividida. La presente invención comprende también composiciones de liberación retardada.

La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral tal como un comprimido, una cápsula, una píldora, un polvo, una formulación de liberación sostenida, una solución, una suspensión o una emulsión para administración tópica tal como una pomada o una crema, o para administración rectal tal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración única de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, coadyuvantes, etc.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden contener ingredientes adicionales tales como agentes aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Así pues, para la administración oral pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos agentes desintegrantes

tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco son frecuentemente útiles para preparar comprimidos. Pueden emplearse también composiciones sólidas de un tipo similar, en cápsulas de gelatina blandas y duras rellenas. Los componentes útiles de estas composiciones incluyen

5 lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elixires acuosos para la administración oral, el compuesto activo de los mismos puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, o materias colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

10 Los métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos por los expertos en esta técnica o les serán evidentes. Para ejemplos, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª Edición (1975).

15 Los intervalos de dosificación expuestos en el presente texto son meros ejemplos y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, pueden ajustarse las dosis basándose en parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos tales como los efectos tóxicos y/o los resultados de laboratorio. Así pues, la presente invención comprende el escalado de dosis intra-paciente según determina un experto en la técnica. La determinación de dosificaciones y regímenes apropiados para la administración de los agentes quimioterapéuticos es bien conocida en la técnica relevante y se habría de entender que está comprendida por el experto en la técnica una vez que se proporcionan las enseñanzas descritas en el presente texto.

20 La psoriasis es una enfermedad autoinmunitaria. La administración sistémica de un fármaco es un modo preferido de administración del fármaco. Esta enfermedad autoinmunitaria causa lesiones en la piel provocando picores y prurito. Dado que esto puede causar degeneración del tejido, una aplicación tópica del fármaco puede incluir un emoliente. En la administración sistémica, el nivel de fármaco en el tejido es un factor decisivo, y por ello se puede administrar BID o TID.

25 Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, empaquetarse o venderse a granel, como dosis unitaria individual, o como una diversidad de dosis unitarias individuales. Como se usa en el presente texto, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del compuesto activo. La cantidad de compuesto activo es generalmente igual a la dosificación del compuesto activo que sería administrado a un sujeto o una fracción conveniente de tal dosificación tal como, por

30 ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosificación.

Las cantidades relativas del compuesto activo, el portador farmacéuticamente aceptable, y cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica de la invención, variarán dependiendo de la identidad, el tamaño y la condición del sujeto tratado y dependiendo además de la ruta por la cual se va a administrar la composición. A título de ejemplo, la composición puede comprender entre 0,1% y 100% (p/p) de ingrediente activo.

35 Dado que los compuestos de la presente invención pueden administrarse tanto oralmente como tópicamente (por ejemplo, como crema o pomada), la dosificación administrada variará basándose en el modo de administración. En una forma de realización, se administra una composición oral a una dosis de 5 mg/kg/día como una dosis única o 10 mg/kg/día como una dosis única, o se pueden administrar dosis múltiples de tales fuerzas dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día de acuerdo con la gravedad de las condiciones. En una forma de realización, si el

40 compuesto de la presente invención se administra como una crema, un porcentaje propuesto del compuesto es 10% en peso de la crema y esto daría como resultado una dosis de aproximadamente 10 mg/100 g de crema aplicada ad libitum. En una realización, un producto de venta libre (OTC) contendría un porcentaje de un compuesto de la presente invención a una concentración del 2% en peso de la crema y esto daría como resultado una dosis de aproximadamente 2 mg/100 mg de crema aplicada ad libitum.

45 Además del compuesto activo, una composición farmacéutica de la invención puede comprender también uno o más compuestos terapéuticamente efectivos adicionales como se ha discutido anteriormente.

Como se usa en el presente texto, la "administración parenteral" de una composición farmacéutica incluye cualquier vía de administración caracterizada por la rotura física de un tejido de un sujeto y la administración de la composición farmacéutica a través de la abertura en el tejido. Por tanto, la administración parenteral incluye, pero sin limitarse a ellas, la administración de una composición farmacéutica por inyección de la composición, por aplicación de la composición a través de una incisión quirúrgica, por aplicación de la composición a través de una herida no quirúrgica que penetra el tejido, y similares. Así pues, los compuestos activos pueden administrarse directamente en el torrente circulatorio, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen técnicas de infusión intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular,

55 intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea y de diálisis de riñón. Los dispositivos adecuados para tal administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y aparatos de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como

sales, carbohidratos y agentes de tamponamiento (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como solución acuosa estéril o como forma seca que se ha de usar conjuntamente con un vehículo adecuado tal como agua estéril exenta de agentes pirógenos.

5 La preparación de formulaciones parenterales bajo condiciones estériles, por ejemplo mediante liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

Las formulaciones de una composición farmacéutica adecuada para administración parenteral comprenden el ingrediente activo combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril o solución salina isotónica estéril. Tales formulaciones pueden prepararse, envasarse o venderse en una forma adecuada para la administración en bolo o para la administración continua. Las formulaciones inyectables pueden prepararse, 10 envasarse o venderse en forma de dosificación unitaria, tal como en ampollas o en recipientes multidosis que contienen un agente conservante. Las formulaciones para administración parenteral incluyen, pero sin limitarse a ellas, suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, pastas y formulaciones implantables de liberación sostenida o biodegradables como se discute más adelante. Tales formulaciones pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales que incluyen, pero sin limitarse a ellos, agentes de suspensión, 15 estabilización o dispersión. En una forma de realización de una formulación para administración parenteral, el ingrediente activo se proporciona en forma seca (es decir, en polvo o granular) para la reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos) antes de la administración parenteral de la composición reconstituida.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse o venderse en forma de una suspensión o solución acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión o solución puede formularse de acuerdo con la técnica conocida, y puede comprender, además del ingrediente activo, ingredientes adicionales tales como los agentes dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión descritos en el presente texto. Tales formulaciones inyectables estériles pueden prepararse usando un diluyente o disolvente no tóxico aceptable parenteralmente, tal como agua o 1,3-butanodiol, por ejemplo. Otros diluyentes y disolventes aceptables incluyen, pero no sin limitarse a 25 ellos, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro sódico, y aceites fijos tales como mono- o di-glicéridos sintéticos. Otras formulaciones administrables parenteralmente que son útiles incluyen aquellas que comprenden el ingrediente activo en forma microcristalina, en una preparación liposomal, o como componente de un sistema polimérico biodegradable. Las composiciones para liberación sostenida o implantación pueden comprender materiales poliméricos o hidrófobos farmacéuticamente aceptables tales como una emulsión, una resina de intercambio iónico, un polímero escasamente soluble o una sal escasamente soluble. 30

Métodos generales:

Los ejemplos no limitantes que siguen ilustran la preparación de los nuevos compuestos y su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel. Se obtuvieron espectros de ¹HNMR en un espectrofotómetro Varian 300 MHz y los valores del desplazamiento químico se expresan en partes por millón (ppm, δ) campo abajo a partir de tetrametilsilano usando las abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: p. ej. s, 35 singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, ancho. El análisis de TLC se llevó a cabo en placas de TLC previamente recubiertas con gel de sílice 60F254 [E. Merck]. Todos los compuestos intermedios y finales se caracterizaron mediante ¹HNMR y datos espectrales de LCMS. La pureza se comprobó mediante HPLC y las estrategias globales de síntesis para la preparación de acetato de (-)-cis-[4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-hidroximetilo (Prurisol) se muestran en la Figura-2. Los espectros de masas (m/z) se registraron en un espectrómetro de masas Agilent modelo 1100 usando ionización por electropulverización (ESI) o bien ionización química a presión atmosférica (APCI). Para los disolventes comunes se han usado las abreviaturas que siguen: CDCl₃ deuteriocloroformo; D₆ – DMSO deuterodimetilsulfóxido; CD₃OD deuterometanol. 40

Ejemplos

45 Ejemplo 1

A. Síntesis de cloruro de (terc-butildimetilsililo) acetilo.

1. A una solución agitada de ácido hidroxiaacético (1,0 g, 13,16 mmoles) y cloruro de terc-dimetilsililo (4,32 g, 28,80 mmoles) en dimetilformamida (DMF) (10 mL), se añadió imidazol (3,73 g, 54,91 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se agitó bajo N₂ durante 18 horas. La mezcla se vertió después sobre agua (100 mL) y el 50 compuesto se extrajo con hexano (3 x 25 mL). Las capas de hexano combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃, y se secaron sobre MgSO₄. Al evaporar, la capa orgánica dio 2,94 g (73%) de un sólido de color blanco.

2. A una solución de terc-butildimetilsilil éster del ácido (terc-butildimetilsililo) acético (2,01 g, 6,61 mmoles) en diclorometano (10 mL) que contiene 4 gotas de DMF, se añadió lentamente una solución de cloruro de oxalilo (1,05 g, 8,26 mmoles) bajo N₂ durante 40 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente 55 durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante, al evaporar, proporcionó 1,37 g de un residuo de color amarillo con un rendimiento casi cuantitativo, que se utilizó tal cual para la siguiente etapa.

B. (-)-cis-[4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenten-1-O-(terc-butildimetilsililo)metil éter.

Una mezcla de abacavir (6,0 g, 20,98 mmoles), cloruro de terc-butilsimetilsililo (3,78 g, 25,20 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,13 g, 1,05 mmoles) en diclorometano (100 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se agitó una cantidad adicional de cloruro de terc-butilsimetilsililo (0,63 g, 4,2 mmoles) y se continuó la reacción durante 1,5 horas. A continuación se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (100 mL) y se separó la capa. La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre MgSO₄. El diclorometano se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante un sistema CombiFlash™ con una columna RediSep™ con gel de sílice como soporte sólido, usando una mezcla de hexano/acetato de etilo (100 - 5: 0 - 95) como eluyente, para dar 5,55 g (66,15%) del producto deseado que se utilizó tal cual para la etapa siguiente.

C. (-)-cis-[4-[2-N-(bis-butiloxicarbonil)amino-6-(N-butoxicarbonil,N-ciclopropil)amino)-9H-purin-9-il-2-ciclopenteno-1-O- (terc-butildimetilsililo)metil éter.

Se agitó una mezcla de derivado TBDMS (5,55 g, 13,88 mmoles), dicarbonato de di-terc-butilo (10,59 g, 48,58 mmoles) y DMAP (0,17 g, 1,388 mmoles) en acetonitrilo (170 mL) a temperatura ambiente durante 6 horas. Después se añadió una cantidad adicional de dicarbonato de di-terc-butilo (4,54 g, 20,83 mmoles) y DMAP (0,17 g, 1,388 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en diclorometano (100 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (100 mL) y después con salmuera (100 mL), y después se secó sobre MgSO₄. A continuación se evaporó la capa orgánica y el residuo resultante se purificó usando un sistema CombiFlash™ con una columna RediSep™ con gel de sílice como soporte sólido, usando una mezcla de hexano/acetato de etilo (100: 00 a 70:30) como eluyente, para dar 4,40 g (45,30%) de producto.

D. (-)-cis-[4-[2-N(bis-butiloxicarbonil)amino-6-(N-butoxicarbonil,N-ciclopropil)amino)-9H-purin-9-il-2-ciclopenteno-1- metanol.

A una solución agitada enfriada con hielo de O-(terc-butildimetilsililo)-N,N,N- tributoxicarbonilabacavir (4,40 g, 6,29 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL), se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en tetrahidrofurano (4,5 mL, 9,43 mmoles). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación prosiguió durante 1 hora. El disolvente se evaporó después y el residuo se suspendió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con NaHSO₄ 1 N (100 mL), después con NaHCO₃ saturado (100 mL) y después con salmuera (100 mL), y a continuación se secó sobre MgSO₄. Luego se evaporó la capa orgánica y el residuo resultante se purificó mediante un sistema CombiFlash™ con una columna RediSep™ con gel de sílice como soporte sólido, usando una mezcla de hexano/acetato de etilo (100:00 a 00:100) como eluyente para dar 3,51 g (95,38%) de producto.

E. Acetato de (-)-cis-[4-[2- N(bis-butiloxicarbonil)amino-6-(N-butoxicarbonil, N-ciclopropil)amino)-9H-purin-9-il-2- ciclopenteno-1- (O-terc-butildimetilsililo) metilo.

A una solución agitada enfriada con hielo del compuesto del título de la etapa D anterior (1,02 g, 1,74 mmoles) y trietilamina (TEA) (5 mL) en diclorometano (100 mL), se añadió gota a gota cloruro de O-terc-butildimetilsililoacetato (0,36 g, 1,73 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora y después se añadió solución saturada de NaHCO₃ (100 mL). La capa de diclorometano se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La capa orgánica se evaporó a sequedad y el residuo resultante se purificó mediante un sistema CombiFlash™ con una columna RediSep™ con gel de sílice como soporte sólido, usando una mezcla de hexano/acetato de etilo (100: 00 a 60:40) como eluyente, para dar 0,38 g (28,78%) de producto.

F. Acetato de (-)-cis-[4-[2-amino-6-ciclopropilamino)-9H- purin-9-il]-2-ciclopenteno-1- hidroximetilo (Prurisol).

A una solución agitada enfriada con hielo de O-(terc-butildimetilsililo) acetiloxi-N, N, N- tributoxicarbonilabacavir (0,38 g, 0,50 mmoles) en diclorometano (30 mL), se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (12 mL) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se eliminó el disolvente y se añadió acetonitrilo (30 mL), seguido por la adición de TFA al 40% en agua (4,5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después se evaporó el acetonitrilo bajo presión reducida, y se añadieron diclorometano (30 mL) y solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante un sistema CombiFlash™ con una columna RediSep™ con gel de sílice como soporte sólido, usando una mezcla de diclorometano/metanol (100: 00 a 94: 6) como eluyente, para dar 0,132 g (75,43% del producto final. ¹H RMN (DMSO-d₆, base libre) 0,45 - 0,76 (4H, m, CH₂), 1,58 (1H, m, CH), 2,65 (1H, m, CH), 2,92 - 3,18 (2H, m, CH₂), 3,98 (2H, dd, CH₂), 4,13 (2H, d, CH₂), 5,30 (1H, t, CH), 5,39 (1H, m, CH), 5,80 (2H, bs, NH₂), 5,93 (1H, dt, CH), 6,06 (1H, dt, CH), 7,27 (1H, d, NH), 7,78 (1H, s, Ar-H); masa (C₁₆H₂₀N₆O₃, 344,37) encontrado (m + 1) 345,1.

Ejemplo 2

Eficacia in vivo del prurisol en modelos animales

Tejido psoriásico y ratones

Con el fin de examinar la eficacia del acetato de (-)-cis-[4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-

1-hidroximetilo en ratones, se adquirieron ratones SCID machos y hembras (24 a 28 g) de 6 a 8 semanas de edad del Charles River Laboratory (Wilmington, MA). Los animales se mantuvieron en jaulas estándar para roedores con tapas aislantes a 18 - 26°C, y a una humedad relativa de 30 - 70% en un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. A los ratones se les administró pienso para roedores y agua ad libitum. Los animales se aclimataron durante un período de una semana y cada animal se observó al menos una vez al día para detectar cualquier anomalía o el desarrollo de una enfermedad infecciosa. Los animales adecuados fueron seleccionados para el estudio asignado.

Cualquier animal considerado inaceptable para su uso en este estudio fue reemplazado por animales de edad y peso similares del mismo proveedor. Los tejidos psoriásicos humanos se adquirieron de National Disease Research Interchange, Philadelphia, PA.

Irradiación total del cuerpo (TBI)

Los ratones se sometieron a irradiación corporal total para suprimir suavemente el sistema inmunitario a 120 rads por animal en un Gamma Cell Radiator. Los ratones fueron identificados mediante perforación de la oreja.

Implantación de tejido psoriásico

A las 24 horas de la TBI, se trasplantó un corte de 5 mm x 5 mm del tejido psoriásico humano en la piel de los ratones, bajo anestesia por ketamina/xilazina. Los tejidos fueron adherentes usando un cemento de piel. Todos los animales sobrevivieron a la anestesia y la cirugía para el experimento. La fusión completa de los tejidos se consiguió el día 27. Durante los tratamientos, los ratones se observaron diariamente para detectar cualquier efecto adverso. Los pesos corporales de los ratones se tomaron antes del tratamiento y cada dos días durante el post-tratamiento. Si un animal enfermaba, se suspendía cualquier tratamiento de ese animal. Si no se recuperaba, el animal era sacrificado. Un animal que muestra más de un 15% de pérdida de peso era considerado no sano. Cualquier animal que demostró una pérdida de peso mayor del 20% fue sacrificado. Se sacrificaron todos los animales que presentaban ulceración sostenida de la piel sobre el sitio. Se tomaron medidas de tamaño de área de trasplante de ratones antes del tratamiento y cada dos días durante y después del tratamiento. El mismo científico era responsable de tomar las mediciones a lo largo del estudio.

Una vez que un sitio de trasplante del grupo de vehículo alcanzó una condición clínicamente intolerable para los animales, todos los animales del grupo entero alcanzado fueron sacrificados por asfixia con CO₂. Después del sacrificio, los sitios de trasplante fueron retirados y analizados.

Protocolos de eficacia in vivo

Se trataron grupos de 5 ratones macho y 5 ratones hembra portadores de tejidos psoriásicos con acetato de (-)-cis-[4-[2- amino -6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-hidroximetilo (Prurisol) solo o bien metotrexato (MTX) de acuerdo con el esquema que sigue. Otro grupo de ratones permaneció sin tratar para servir como testigos o controles.

Los datos se presentan como mediana del volumen a lo largo del tiempo. La eficacia del tratamiento se analiza de tres maneras. En primer lugar, los volúmenes individuales de tejido psoriásico se comparan en un solo momento. En segundo lugar, se analiza el número de días para que cada tejido alcance un tamaño de punto final predeterminado, es decir, el tiempo hasta el punto final (TTE). Si los datos tienen una distribución normal, se utiliza un análisis estadístico de dos colas a $p = 0,05$ utilizando la prueba de suma de rangos de Mann-Whitney-Wilcoxon para determinar diferencias significativas entre los grupos. En tercer lugar, se calcula el crecimiento psoriásico como la diferencia entre la mediana de TTE para el grupo de tratamiento y la mediana de TTE del grupo testigo o de control expresada como porcentaje del grupo de control.

Resultados

Cambios de peso

Se administró oralmente Prurisol (PO) a los ratones, junto con la aplicación tópica en intervalos de 8 horas en el área afectada. La pérdida de peso debida a la administración del compuesto estaba dentro de límites aceptables. 5 mg/kg administrados en los días 11 a 35 y 20 mg/kg en el programa tópicamente tuvieron como resultado la ausencia de pérdida de peso, lo que sugirió que el Prurisol no es tóxico. En la psoriasis, la proteína anti-apoptótica G1P3 está sobreexpresada, lo cual está regulado por el ARN no codificante. El gen ARN relacionado con la susceptibilidad a la psoriasis inducida por estrés (PRINS) fue examinado en trasplantes de animales testigo y tratados (la expresión en placas psoriásicas será 10 veces mayor), y los resultados de estos estudios se muestran a continuación.

Sujeto	PRINS
Testigo	49
Prurisol	24
MTX	28
Prurisol x 2	5

Los resultados de este estudio demostraron que el Prurisol reduce significativamente el PRINS en comparación con el metotrexato (MTX). También se midió la IL-20 usando la técnica de ELISA y los datos también se muestran a continuación.

Testigo	178
Prurisol	54
MTX	127
Prurisol x 2	18

5

Los resultados anteriores indican que el Prurisol y el metotrexato reducen la concentración de IL-20 en el tejido en 3 y en 1,4 veces, respectivamente. De un modo general, estos resultados sugieren que el prurisol es más eficaz que el metotrexato en el control de la psoriasis. Los resultados anteriores se muestran también en las Figuras 1, 2 y 3.

10 Las lesiones o el área de la piel en donde fueron implantados los xenoinjertos se diseccionaron asépticamente. Bajo un microtomo se prepararon portaobjetos de 0,5 µM de espesor y se montaron sobre vidrio. Los especímenes se trataron en porcentajes crecientes de alcohol, hasta el 100%, manteniendo cada vez el espécimen en un porcentaje particular de alcohol durante dos horas. Los especímenes se secaron después y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Las rodajas se examinaron bajo un microscopio LEICA™ a 20 X. Las diapositivas se puntuaron de 1 a 10, siendo 1 tejido normal y 10 tejido con psoriasis muy severa. Los resultados se muestran en la Figura 4.

15 El ADNc de 12R-lipoxigenasa es detectable por PCR en escalas psoriásicas y como un ARNm de 2,5 kilobases mediante análisis Northern de queratinocitos. La identificación de esta enzima extiende la distribución conocida de las R-lipoxigenasas a los seres humanos y presenta un objetivo adicional para potenciales intervenciones terapéuticas en la psoriasis, y los resultados cuando se administraron a los animales dosis de 10 mg/kg se ilustran a continuación en la Figura 5. La Figura 5 muestra la inducción de la actividad de la lipoxigenasa 12-R por Prurisol y

20 MTX. Animales con inmunodeficiencia combinada severa (SCID) recibieron una radiación corporal total y se implantaron con tejido psoriásico humano. Todos los animales fueron tratados bien sea mediante vehículo, prurisol, 10 mg, ya sea una vez al día o BID y MTX. Después del tratamiento, los animales se recuperaron de la psoriasis tal como se ve en la Figura 6.

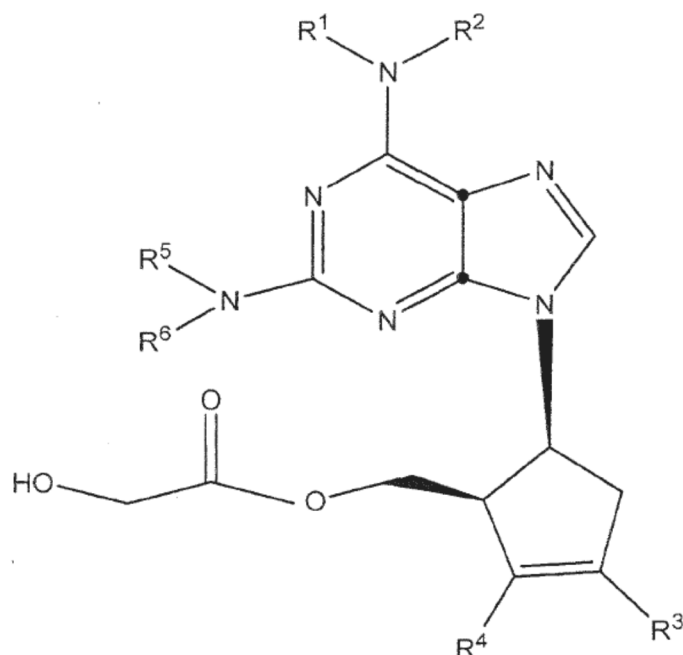
25 Los datos mostrados en las Figuras 7 y 8 para CD4 y CD8, respectivamente, fueron obtenidos mediante Clasificación de Células Activada por Fluorescencia (FACS). Los términos CD4 y CD8 indican la severidad de la inhibición de la tolerancia por los animales. Un nivel bajo de CD4 y CD8 indica que los animales se han hecho inmunocomprometidos, si el nivel desciende por debajo del 70% de los niveles originales entonces el tratamiento debe ser interrumpido. CD4 y CD8 son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas. CD4 y CD8 (grupo de diferenciación 4 u 8) son glicoproteínas expresadas en la superficie de células T colaboradoras, monocitos,

30 macrófagos y células dendríticas.

Aunque la invención se ha descrito anteriormente con referencia a las realizaciones descritas, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los experimentos concretos detallados son solamente ilustrativos. Por consiguiente, la invención está limitada solamente por las reivindicaciones que siguen.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



- 5 en la que R^1 y R^2 se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo $CO_2C_1 - C_4$, alquilo $C_1 - C_6$, alqueno $C_2 - C_6$ y alquino $C_2 - C_6$, en donde los restos alquilo de dichos grupos alquilo, alqueno y alquino pueden ser de cadena

lineal, de cadena ramificada o una combinación de cadena lineal y ramificada, $-(CH_2)_n-$ en donde n es 0 a

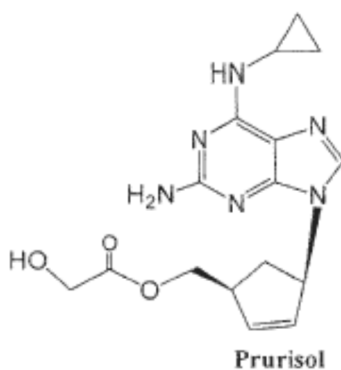
- 3, $-(CH_2)_n-$ en donde n es 1 a 2, cicloalquilo $C_3 - C_7$, un anillo heterocíclico de tres a doce miembros que contiene hasta 3 heteroátomos donde los heteroátomos se eligen independientemente entre O, N o S y donde cada anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono por 1 a 3 sustituyentes elegidos independientemente entre alcoxi $C_1 - C_6$ y O - alquilo $C_1 - C_6$;

R^3 y R^4 se eligen independientemente entre hidrógeno y alquilo $C_1 - C_6$;

R^5 y R^6 se eligen independientemente entre hidrógeno y $-CO_2C_4H_9$;

o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

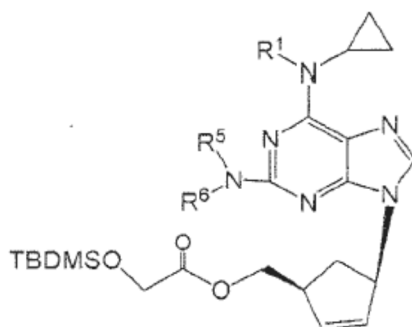
2. Un compuesto según la reivindicación 1ª que tiene la fórmula



o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

3. El compuesto acetato de (-)-cis-[4-[2-amino-6-ciclopropilamino)-9H-purin-9-il] -2-ciclopenteno-1-hidroximetilo según la reivindicación 2.

4. Una sal aceptable farmacéuticamente del compuesto acetato de (-)-cis-[4-[2-amino-6-ciclopropilamino)-9H-purin-9-il] -2-ciclo pnten-il]-1-hidroximetilo según la reivindicación 2.
5. Una composición farmacéutica para tratar enfermedades inflamatorias de la piel, que comprende una cantidad efectiva como antiinflamatorio de un compuesto según la reivindicación 1ª y un vehículo aceptable farmacéuticamente.
6. Una composición farmacéutica para tratar enfermedades inflamatorias de la piel, que comprende una cantidad efectiva como antiinflamatorio de un compuesto según la reivindicación 2ª y un vehículo aceptable farmacéuticamente.
7. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 5ª o 6ª, en donde dicha composición está en forma de dosificación unitaria.
8. Una composición farmacéutica para tratar psoriasis, eczema o seborriasis, que comprende una cantidad efectiva contra la psoriasis, contra el eczema o contra la seborriasis de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª y un vehículo aceptable farmacéuticamente.
9. Un compuesto según la reivindicación 1ª para tratar una enfermedad inflamatoria de la piel en un paciente en necesidad de tal tratamiento.
10. Un compuesto para uso según la reivindicación 9ª, en donde dicho compuesto es acetato de (-)-cis-[4-[2-amino-6-ciclopropilamino)-9H-purin-9-il] -2-ciclopenteno-1-hidroximetilo (Prurisol) o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.
11. Un compuesto para uso según la reivindicación 9ª, en donde dicha enfermedad inflamatoria es psoriasis.
12. Un compuesto para uso según la reivindicación 9ª, en donde dicha enfermedad inflamatoria es eczema.
13. Un compuesto para uso según la reivindicación 9ª, en donde dicha enfermedad inflamatoria es seborriasis.
14. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 9ª a 12ª, en donde dicho compuesto es acetato de (-)-cis-[4-[2-amino-6-ciclopropilamino)-9H-purin-9-il] -2-ciclopenteno-1-hidroximetilo (Prurisol).
15. Un compuesto de fórmula



en la que R¹, R⁵ y R⁶ se eligen independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y -CO₂C₄H₉.

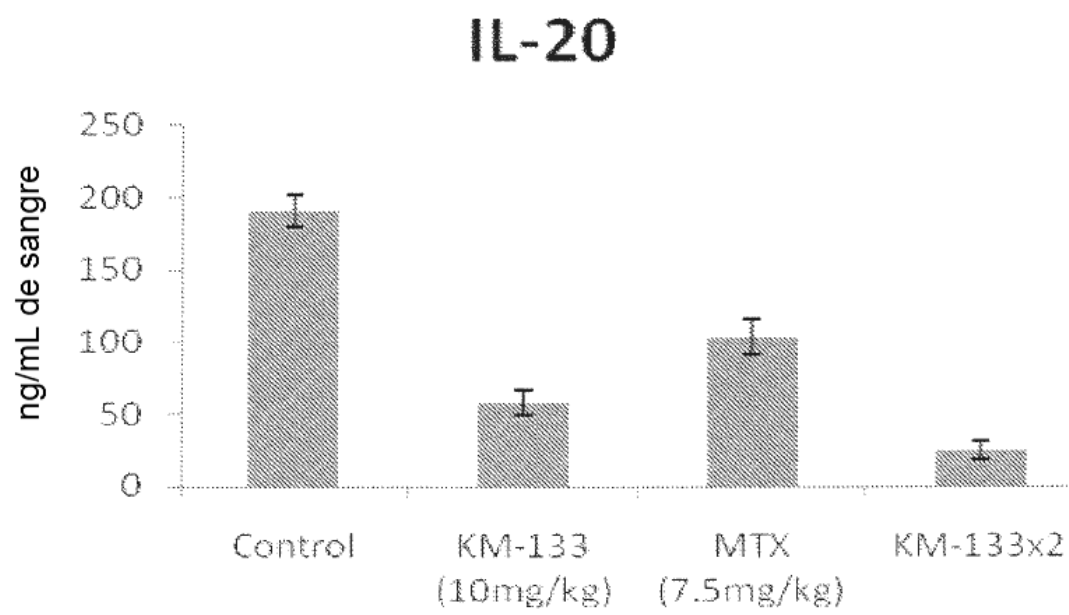


FIG. 1

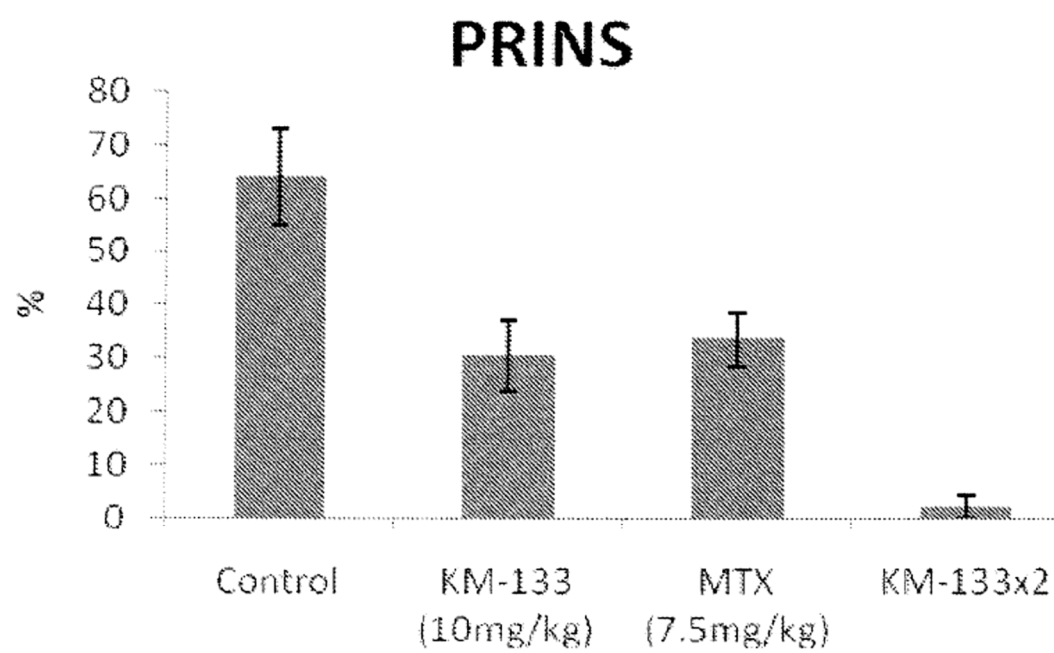


FIG. 2

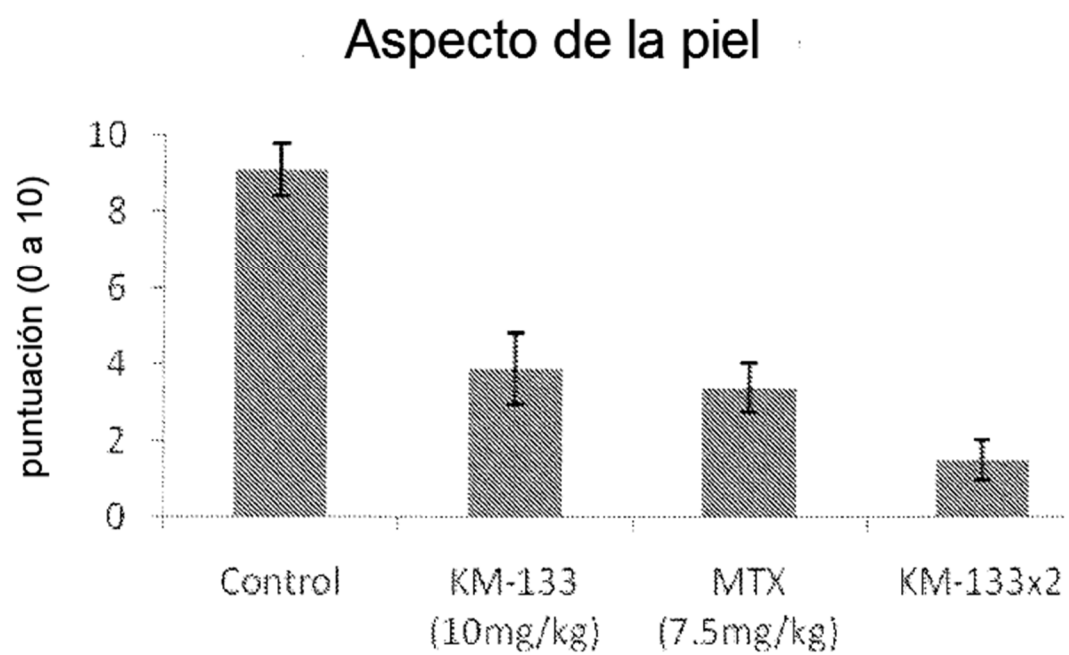


FIG. 3

Histología de la piel

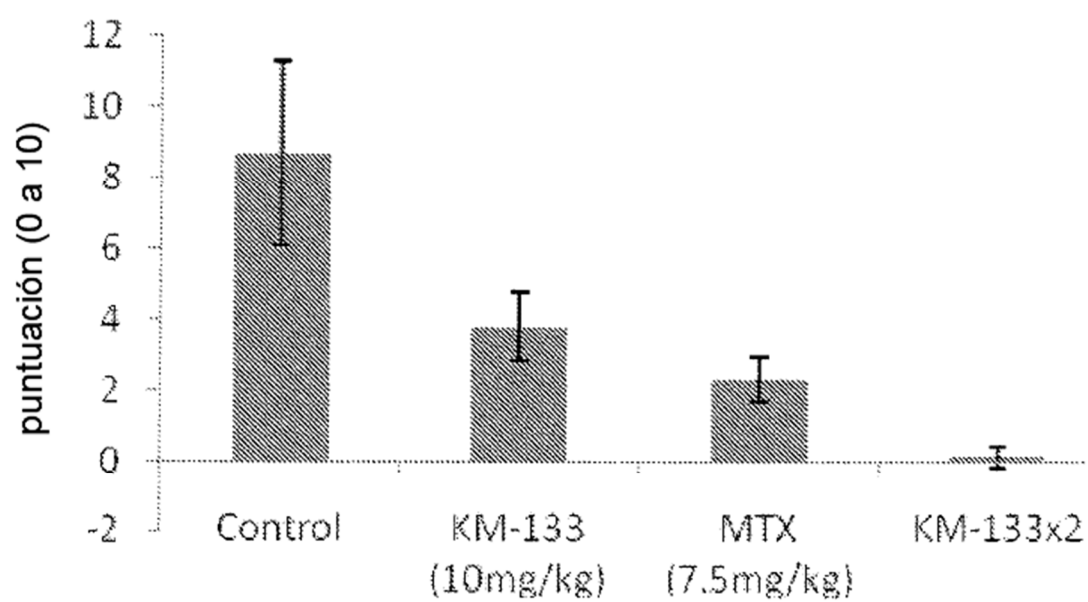


FIG. 4

Actividad de 12-R lipoxigenasa

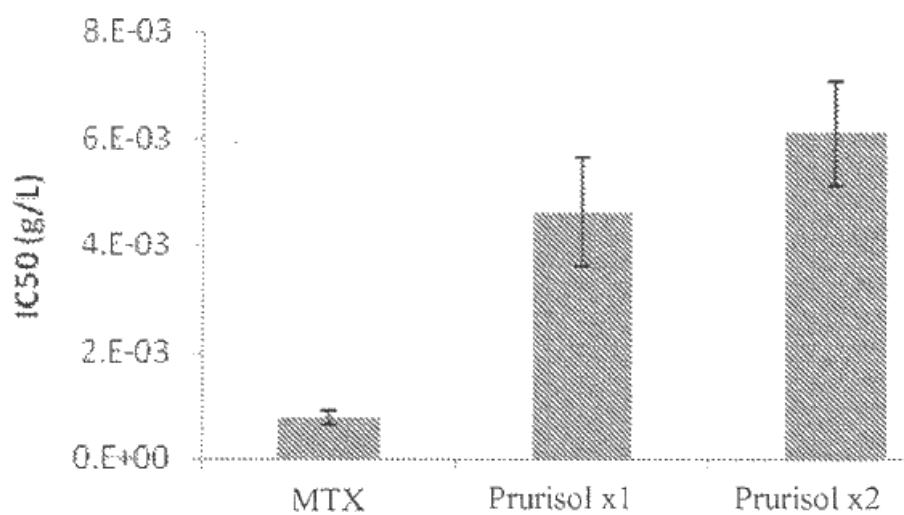


FIG. 5

Prurisol

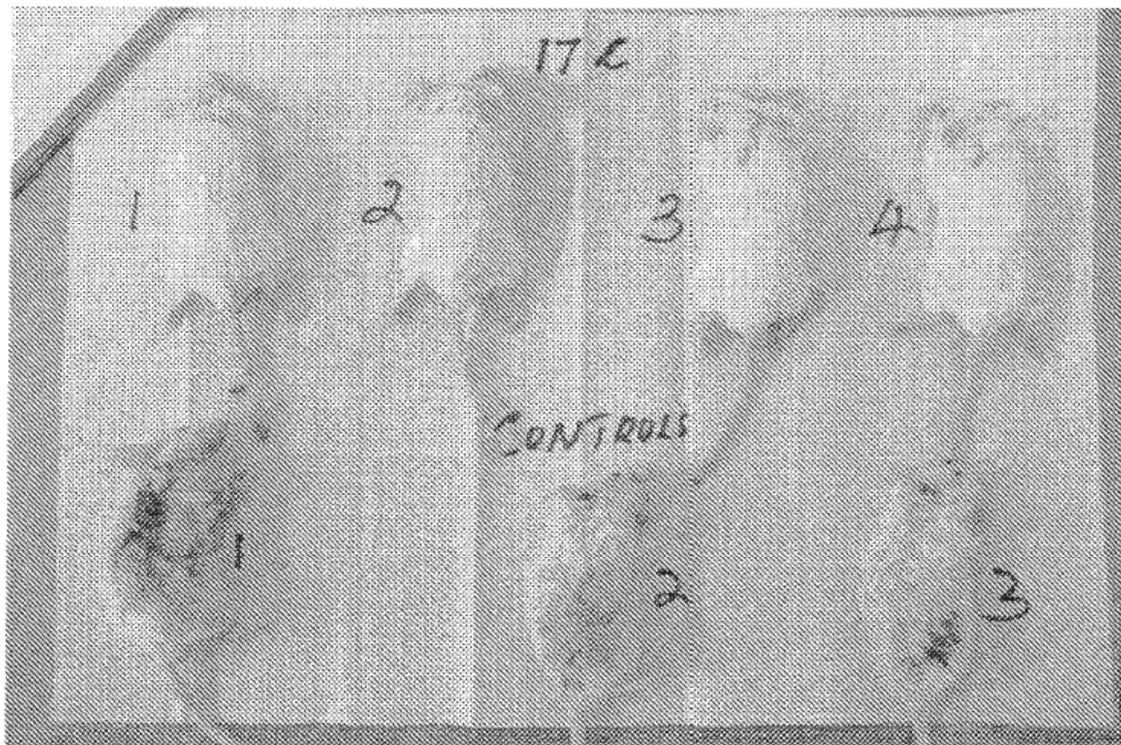


FIG. 6

CD 4

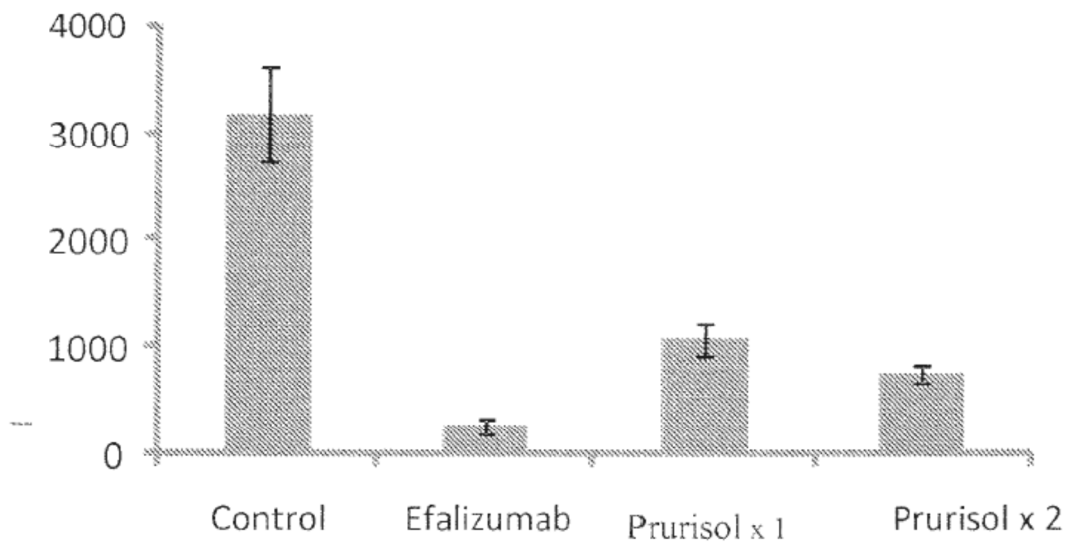


FIG. 7

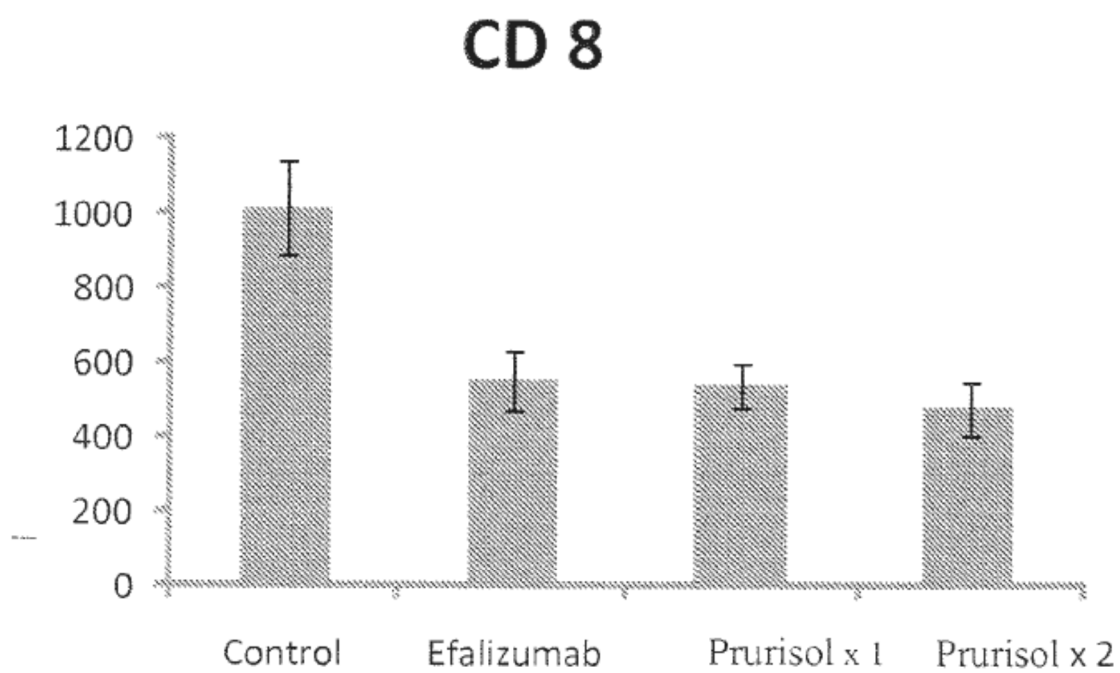


FIG. 8