

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 342**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2005 PCT/US2005/008576**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2005 WO05089317**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2005 E 05725623 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 1729768**

54 Título: **Formulaciones y métodos para modificadores de la respuesta inmune**

30 Prioridad:

15.03.2004 US 553148 P

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

25.04.2018

73 Titular/es:

**MEDA AB (100.0%)
Pipers väg 2A, Box 906
170 09 Solna, SE**

72 Inventor/es:

**BUSCH, TERRI F., y
KUEPER, LEO W., III**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 665 342 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

Formulaciones y métodos para modificadores de la respuesta inmune

5 ANTECEDENTES

En los últimos años, se ha realizado un esfuerzo importante por descubrir compuestos que modulen el sistema inmune. Ejemplos de tales compuestos, que han demostrado actividad inductora e inmunomoduladora de citoquinas, se describen en las Patentes de Estados Unidos N.º 10 4.689.338;4.929.624;5.266.575;5.268.376;5.346.905;5.352.784;5.389.640;5.446.153;5.482.936;5.756.747;6.110.929;6.194.425;6.331.539;6.376.669;6.451.810;6.525.064;6.541.485;6.545.016;6.545.017;6.573.273;6.656.938;6.660.735;6.660.747;6.664.260;6.664.264;6.664.265;6.667.312;6.670.372;6.677.347;6.677.348;6.677.349;6.683.088;6.756.382;6.797.718 y6.818.650; y en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N.º 2004/0091491;2004/0147543 y2004/0176367. Muchos de estos compuestos, también conocidos como modificadores de la respuesta inmune 15 (MRI), son moléculas orgánicas pequeñas, por ejemplo, derivados de imidazoquinolinamina (véase, p. ej., el documento US 4689338), pero se conocen también varias otras clases de compuestos (véase, p. ej., el documento US 5446153) y todavía se están descubriendo más.

Formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos MRI se desvelan en las Patentes de Estados Unidos N.º 20 5.238.944;5.939.090; y6.425.776; la Patente EuropeaEP 0394026; y la Publicación de Patente de Estados Unidos 2003/0199538. Muchas de tales formulaciones incluyen conservantes tales como metilparabeno, ácido sórbico, propilenglicol, etc.

El mecanismo de la actividad antiviral y antitumoral de estos compuestos MRI se piensa que se debe, en una parte 25 sustancial, a la mejora de la respuesta inmune por inducción de diversas citoquinas importantes (p. ej., interferones, interleuquinas, factor de necrosis tumoral, etc.). Tales compuestos han mostrado estimular una liberación rápida de ciertas citoquinas derivadas de monocitos/macrófagos y también son capaces de estimular las células B para que segreguen anticuerpos, que juegan un papel importante en las actividades antivirales y antitumorales de estos compuestos MRI. Una de las respuestas inmunoestimulantes predominantes a estos compuestos es la inducción de 30 la producción de interferón (IFN)- α , que se cree que es muy importante en las actividades antivirales y antitumorales agudas vistas. Además, la sobrerregulación de otras citoquinas, tales como, por ejemplo, el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleuquina-1 (IL-1) y la IL-6, también tiene actividades potencialmente beneficiosas y se cree que contribuye a las propiedades antivirales y antitumorales de estos compuestos.

Por consiguiente, en vista de su importancia y beneficio potencial, hay una necesidad continua de nuevas 35 formulaciones de estos compuestos únicos.

RESUMEN DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan formulaciones tópicas de acuerdo con cualquiera de las 40 reivindicaciones 1 a 12.

Aunque se conocen algunos de los efectos beneficiosos de los MRI, la capacidad de proporcionar beneficio 45 terapéutico mediante aplicación tópica de un compuesto MRI para el tratamiento de una afección concreta en una ubicación concreta puede verse obstaculizada por varios factores. Estos factores incluyen, p. ej., irritación de la piel a la que se aplica la formulación; lavado de la formulación, insolubilidad y/o degradación del compuesto MRI en la formulación, inestabilidad física de la formulación (p. ej., separación de componentes, espesamiento, precipitación/aglomeración del ingrediente activo y similares); degradación de excipientes; mala permeabilización y 50 entrega sistémica no deseada del compuesto MRI aplicado tópicamente.

Se ha encontrado que las formulaciones de compuestos MRI que contienen un resto 2-aminopiridina fusionado a un 55 anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno en combinación con ácido sórbico pueden sufrir una estabilidad deficiente tanto del compuesto MRI como del ácido sórbico. Sin embargo, se ha encontrado además que la adición de un compuesto antioxidante farmacéuticamente aceptable a la formulación puede reducir la degradación del compuesto MRI y el ácido sórbico, proporcionando de ese modo una mejor estabilidad. El ácido sórbico y las sales y ésteres relacionados se usan con frecuencia como sistemas conservantes y pueden ser particularmente adecuados para su uso en una formulación dispensadora de dosis múltiples (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 6.245.776 (Skwierzynski et al.)), pero la estabilidad es un problema importante para las 60 formulaciones y puede reducir la vida útil de almacenamiento de un producto o incluso comprometer su homologación.

5 En particular, parece que los MRI que contienen un resto 2-aminopiridina fusionado a un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno interactúan con conservantes tales como el ácido sórbico, dando como resultado menores concentraciones (con respecto a las concentraciones iniciales en la formulación recién preparada) tanto de MRI como de conservante, con la consiguiente formación de impurezas no deseadas. Sin pretender ceñirnos a ninguna teoría o mecanismo concretos, se especula que estos MRI interactúan con productos intermedios y productos resultantes de la autooxidación del conservante de ácido sórbico.

10 Se ha descubierto que la estabilidad se puede mejorar mediante la adición de un compuesto que actúe como antioxidante. El antioxidante puede tener, beneficiosamente, funcionalidad de donador de un átomo de hidrógeno. Además, cuando se incluye un compuesto antioxidante con el compuesto MRI y el ácido sórbico, la estabilidad de la formulación se puede mejorar adicionalmente añadiendo un agente quelante.

15 En una realización, la presente invención proporciona una formulación tópica que incluye: un compuesto modificador de la respuesta inmune (MRI) que es una imidazonaftiridinamina; un sistema conservante que incluye ácido sórbico, ésteres del mismo, sales del mismo o combinaciones de los mismos; y un antioxidante.

20 También se puede incluir, beneficiosamente, un agente quelante en cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento. Asimismo, también se puede incluir un ácido graso, un componente aprótico e hidrofóbico miscible con el ácido graso y que incluya un grupo hidrocarbilo de 7 o más átomos de carbono, o combinaciones de los mismos, en cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento.

25 Por ejemplo, en otra realización, la presente invención proporciona una formulación tópica que incluye: un compuesto modificador de la respuesta inmune (MRI) que es una imidazonaftiridinamina; un sistema conservante que incluye un conservante de ácido sórbico seleccionado del grupo que consiste en ácido sórbico, ésteres del mismo, sales del mismo y combinaciones de los mismos; un antioxidante que tiene funcionalidad de donador de un átomo de hidrógeno; un ácido graso y un componente aprótico e hidrofóbico miscible con el ácido graso y que tiene un grupo hidrocarbilo de 7 o más átomos de carbono. También se puede incluir, beneficiosamente, un agente quelante.

30 En otra realización, la presente invención proporciona una formulación tópica que incluye: del 0,001 % en peso al 5,0 % en peso de un compuesto modificador de la respuesta inmune (MRI) que es una imidazonaftiridinamina (y preferiblemente 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina); un sistema conservante; del 0,001 % en peso al 0,2 % en peso de un antioxidante que tiene funcionalidad de donador de un átomo de hidrógeno; del 0 al 0,1 % en peso de un agente quelante; del 1 % en peso al 30 % en peso de un ácido graso; del 1 % en peso al 15 % en peso de un triglicérido de cadena media; del 0,2 % en peso al 2,0 % en peso de un agente mejorador de la viscosidad; del 0,1 % en peso al 6,0 % en peso de un emulsionante; y agua; donde la formulación tiene un pH de 4,0 a 6,0 y los porcentajes en peso son con respecto al peso total de la formulación. En esta realización, el sistema conservante incluye: del 0,02 % en peso al 0,2 % en peso de un conservante de ácido sórbico seleccionado del grupo que consiste en ácido sórbico, ésteres del mismo, sales del mismo y combinaciones de los mismos; del 0 al 10,0 % en peso de un solubilizador mejorador del conservante y del 0,05 % en peso al 0,2 % en peso de un compuesto conservante secundario.

45 Ciertas realizaciones de la presente invención incluyen un agente viscosizante hidrofílico, tal como los seleccionados de entre éteres de celulosa y carbómeros. Si se usa, el agente viscosizante hidrofílico está presente preferiblemente en una cantidad del 0,2 % en peso al 2,0 % en peso. Otros aditivos útiles incluyen, por ejemplo, un ajustador de pH, un emulsionante o combinaciones de los mismos.

50 En el presente documento se describen los métodos siguientes:

55 Un método de estabilización de una formulación farmacéutica que incluye: un compuesto modificador de la respuesta inmune (MRI) que tiene un resto 2-aminopiridina fusionado a un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno; y un sistema conservante que incluye un conservante de ácido sórbico seleccionado del grupo que consiste en ácido sórbico, ésteres del mismo, sales del mismo y combinaciones del mismo. El método incluye la adición de un antioxidante y, opcionalmente, un agente quelante a la formulación.

60 Un método de entrega de un modificador de la respuesta inmune (MRI) a una superficie dérmica. El método incluye la selección de una formulación de la presente invención y la aplicación de la formulación seleccionada a la superficie dérmica y/o mucosa.

Un método de tratamiento de una afección asociada a la dermis (particularmente, queratosis actínica). El método incluye la aplicación a una superficie dérmica de un paciente que necesita la misma una formulación farmacéutica de la presente invención.

5 Tal y como se usa en el presente documento, un "conservante de ácido sórbico" significa ácido sórbico, ésteres del ácido sórbico, sales del ácido sórbico o combinaciones de los mismos.

Tal y como se usa en el presente documento, "permanece sustancialmente constante" significa que la concentración de conservante de ácido sórbico en una formulación que contiene MRI no se reduce más de un 15 % de la concentración inicial (es decir, su concentración cuando se formuló inicialmente) cuando se almacena durante al menos 6 meses a 40 °C y un 75 % de humedad relativa.

Tal y como se usan en el presente documento, "un", "una", "el" o "la" se usan indistintamente con "al menos uno(a)" para indicar "uno o más" de los elementos enumerados.

15 El resumen anterior de la presente invención no pretende describir todas las realizaciones desveladas o implementaciones de la presente invención. La descripción siguiente ejemplifica de forma más concreta las realizaciones ilustrativas. En varios lugares a lo largo de la solicitud, se proporciona una orientación mediante listas de ejemplos, ejemplos que se pueden usar en diversas combinaciones. En cada caso, la lista enumerada sirve solo como grupo representativo y no se debe interpretar como una lista exclusiva.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

25 La presente invención proporciona formulaciones tópicas que incluyen un modificador de la respuesta inmune que contiene una 2-aminopiridina fusionada a un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene nitrógeno que es una imidazonaftiridinamina; un sistema conservante que incluye un conservante de ácido sórbico (es decir, ácido sórbico, ésteres del ácido sórbico, sales del ácido sórbico o combinaciones de los mismos) y un antioxidante.

30 Sorprendentemente, tales formulaciones están estabilizadas mediante la incorporación del antioxidante, más preferiblemente un antioxidante que tiene funcionalidad de donador de un átomo de hidrógeno. Se puede obtener estabilidad adicional, particularmente del antioxidante, mediante la incorporación de un agente quelante.

35 Mediante el uso de un antioxidante y un agente quelante opcional, la concentración del conservante de ácido sórbico en una formulación que contiene MRI permanece sustancialmente constante con respecto a su concentración inicial (es decir, su concentración cuando se formuló inicialmente) cuando se almacena durante al menos 6 meses a 40 °C y un 75 % de humedad relativa.

40 Tal y como se usa en el presente documento, "permanece sustancialmente constante" significa que la concentración de conservante de ácido sórbico en una formulación que contiene MRI no se reduce más de un 15 % de la concentración inicial (es decir, su concentración cuando se formuló inicialmente) cuando se almacena durante al menos 6 meses a 40 °C y un 75 % de humedad relativa. Preferiblemente, la concentración del conservante de ácido sórbico en una formulación que contiene MRI no se reduce más de un 10 % de la concentración inicial cuando se almacena durante al menos 6 meses a 40 °C y un 75 % de humedad relativa. Más preferiblemente, la concentración del conservante de ácido sórbico en una formulación que contiene MRI no se reduce más de un 5 % de la concentración inicial cuando se almacena durante al menos 6 meses a 40 °C y un 75 % de humedad relativa.

50 En ciertas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento pueden estar en forma de una emulsión de aceite en agua tal como una crema o una loción. Tal emulsión puede incluir una fase aceite que incluye uno o más compuestos MRI, un ácido graso en una cantidad suficiente para solubilizar el o los compuestos MRI, un componente aprótico e hidrofóbico; y una fase acuosa que incluye un sistema conservante y un agente mejorador de la viscosidad hidrofílico. Tales componentes, así como todos los demás de las formulaciones descritas en el presente documento, son preferiblemente farmacéuticamente aceptables.

Modificadores de la respuesta inmune

55 En un aspecto, la presente invención proporciona una formulación que incluye un modificador de la respuesta inmune que contiene un resto 2-aminopiridina fusionado a un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno, que es una imidazonaftiridinamina.

60 Los compuestos modificadores de la respuesta inmune ("MRI") incluyen compuestos que poseen una potente

actividad inmunomoduladora que incluye, pero no se limita a, actividad antiviral y antitumoral. Ciertos MRI modulan la producción y secreción de citoquinas. Por ejemplo, ciertos compuestos MRI inducen la producción y secreción de citoquinas tales como, p. ej., interferones tipo I, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, MIP-1 y/o MCP-1. Como otro ejemplo, ciertos compuestos MRI pueden inhibir la producción y secreción de ciertas citoquinas T_H2 tales como IL-4 e IL-5. Además, se dice que algunos compuestos MRI suprimen la IL-1 y el TNF (Patente de Estados Unidos N.º 6.518.265).

Los compuestos MRI que se van a usar en la invención son imidazonaftiridinaminas. Los compuestos MRI que son adecuados para su uso son imidazoquinolinaminas que incluyen, pero no se limitan a, imidazoquinolinaminas sustituidas tales como, por ejemplo, imidazoquinolinaminas sustituidas con amida, imidazoquinolinaminas sustituidas con sulfonamida, imidazoquinolinaminas sustituidas con urea, imidazoquinolinaminas sustituidas con aril éter, imidazoquinolinaminas sustituidas con éter heterocíclico, imidazoquinolinaminas sustituidas con amido éter, imidazoquinolinaminas sustituidas con sulfonamido éter, imidazoquinolinéteres sustituidos con urea, imidazoquinolinaminas sustituidas con tioéter e imidazoquinolinaminas sustituidas con 6-, 7-, 8- o 9-arilo o heteroarilo; tetrahidroimidazoquinolinaminas que incluyen, pero no se limitan a, tetrahidroimidazoquinolinaminas sustituidas con amida, tetrahidroimidazoquinolinaminas sustituidas con sulfonamida, tetrahidroimidazoquinolinaminas sustituidas con urea, tetrahidroimidazoquinolinaminas sustituidas con aril éter, tetrahidroimidazoquinolinaminas sustituidas con éter heterocíclico, tetrahidroimidazoquinolinaminas sustituidas con amido éter, tetrahidroimidazoquinolinaminas sustituidas con sulfonamido éter, tetrahidroimidazoquinolinéteres sustituidos con urea y tetrahidroimidazoquinolinaminas sustituidas con tioéter; imidazopiridinaminas que incluyen, pero no se limitan a imidazopiridinaminas sustituidas con amida, imidazopiridinaminas sustituidas con sulfonamido, imidazopiridinaminas sustituidas con urea, imidazopiridinaminas sustituidas con aril éter, imidazopiridinaminas sustituidas con éter heterocíclico, imidazopiridinaminas sustituidas con amido éter, imidazopiridinaminas sustituidas con sulfonamido éter, imidazopiridinéteres sustituidos con urea e imidazopiridinaminas sustituidas con tioéter; imidazoquinolinaminas unidas por un puente 1,2; cicloalquilimidazopiridinaminas fusionadas en 6,7; tetrahidroimidazonaftiridinaminas; oxazoloquinolinaminas; tiazoloquinolinaminas; oxazolopiridinaminas; tiazolopiridinaminas; oxazolonaftiridinaminas; tiazolonaftiridinaminas; imidazoquinolin-1,4-diaminas; y dímeros de 1H-imidazo fusionados a piridinaminas, quinolinaminas, tetrahidroquinolinaminas, naftiridinaminas o tetrahidronaftiridinaminas.

Estos compuestos modificadores de la respuesta inmune, métodos de fabricarlos, métodos de usarlos y composiciones que los contienen se desvelan en las Patentes de Estados Unidos N.º 4.689.338; 4.929.624; 4.988.815; 5.037.986; 5.175.296; 5.238.944; 5.266.575; 5.268.376; 5.346.905; 5.352.784; 5.367.076; 5.389.640; 5.395.937; 5.446.153; 5.482.936; 5.693.811; 5.741.908; 5.756.747; 5.939.090; 6.039.969; 6.069.149; 6.083.505; 6.110.929; 6.194.425; 6.245.776; 6.331.539; 6.376.669; 6.451.810; 6.525.064; 6.541.485; 6.545.016; 6.545.017; 6.558.951; 6.573.273; 6.656.938; 6.660.735; 6.660.747; 6.664.260; 6.664.264; 6.664.265; 6.667.312; 6.670.372; 6.677.347; 6.677.348; 6.677.349; 6.683.088; 6.743.920; 6.756.382; 6.797.718 y 6.818.650; la Patente Europea EP 0394026; las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N.º 2002/0016332; 2002/0055517; 2002/0110840; 2003/0133913; 2003/0161797; 2003/0199538; 2004/0014779; 2004/0147543; 2004/0175336; 2004/0176367; 2004/0180919; 2004/0181130; 2004/0181211; y 2004/0192585.

Tal y como se ha señalado anteriormente, muchos de los compuestos MRI útiles en la presente invención han demostrado actividad inmunomoduladora.

En el presente documento se desvelan compuestos MRI que se pueden elegir de entre las 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-aminas definidas por una de las fórmulas I-V que se muestran a continuación:



I

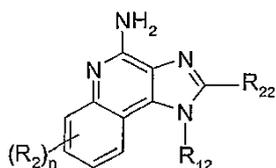
donde

R_{11} se selecciona de entre alquilo de uno a diez átomos de carbono, hidroxialquilo de uno a seis átomos de carbono, aciloxialquilo donde el resto aciloxi es alcanoiloxi de dos a cuatro átomos de carbono o benzoiloxi y el resto alquilo contiene de uno a seis átomos de carbono, bencilo, (fenil)etilo y fenilo, estando dicho sustituyente bencilo, (fenil)etilo o fenilo opcionalmente sustituido en el anillo de benceno por uno o dos

restos seleccionados independientemente de entre alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono y halógeno, con la condición de que cuando dicho anillo de benceno está sustituido por dos de dichos restos, entonces dichos restos juntos no contienen más de seis átomos de carbono;

5 R_{21} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo de uno a ocho átomos de carbono, bencilo, (fenil)etilo y fenilo, estando el sustituyente bencilo, (fenil)etilo o fenilo opcionalmente sustituido en el anillo de benceno por uno o dos restos seleccionados independientemente de entre alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono y halógeno, con la condición de que cuando el anillo de benceno está sustituido por dos de dichos restos, entonces los restos juntos no contienen más de seis átomos de carbono; y

10 cada R_1 se selecciona independientemente de entre alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, halógeno y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono y n es un número entero de 0 a 2, con la condición de que, si n es 2, entonces dichos grupos R_1 juntos no contienen más de seis átomos de carbono;



II

15 donde

20 R_{12} se selecciona de entre alqueno de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a diez átomos de carbono y alqueno de cadena lineal o ramificada sustituido que contiene de dos a diez átomos de carbono, donde el sustituyente se selecciona de entre alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono y cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono; y cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono sustituido por alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono; y

25 R_{22} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a ocho átomos de carbono, bencilo, (fenil)etilo y fenilo, estando el sustituyente bencilo, (fenil)etilo o fenilo opcionalmente sustituido en el anillo de benceno por uno o dos restos seleccionados independientemente de entre alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono y halógeno, con la condición de que cuando el anillo de benceno está sustituido por tales dos restos, entonces los restos juntos no contienen más de seis átomos de carbono; y

30 cada R_2 se selecciona independientemente de entre alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, halógeno y alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono y n es un número entero de cero a 2, con la condición de que, si n es 2, entonces dichos grupos R_2 juntos no contienen más de seis átomos de carbono;



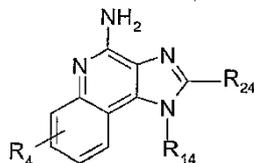
III

35 donde

40 R_{23} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de uno a ocho átomos de carbono, bencilo, (fenil)etilo y fenilo, estando el sustituyente bencilo, (fenil)etilo o fenilo opcionalmente sustituido en el anillo de benceno por uno o dos restos seleccionados independientemente de entre alquilo de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono y halógeno, con la condición de que cuando el anillo de benceno está sustituido por tales dos restos, entonces los restos juntos no contienen más de seis átomos de carbono; y

45 cada R_3 se selecciona independientemente de entre alcoxi de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono, halógeno y alquilo de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono y n es un número entero de cero a 2, con la condición de que, si n es 2, entonces dichos grupos R_3 juntos no

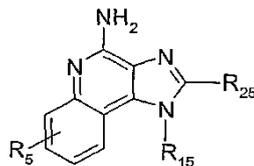
contienen más de seis átomos de carbono;



IV

5 donde

10 R_{14} es $-CHR_xR_y$ donde R_y es hidrógeno o un enlace carbono-carbono, con la condición de que cuando R_y es hidrógeno, R_x es alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, hidroxialcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, 1-alquinilo de dos a diez átomos de carbono, tetrahidropiraniolo, alcoxialquilo donde el resto alcoxi contiene de uno a cuatro átomos de carbono y el resto alquilo contiene de uno a cuatro átomos de carbono, o 2-, 3- o 4-piridilo, y con la condición adicional de que cuando R_y es un enlace carbono-carbono, R_y y R_x juntos forman un grupo tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo e hidroxialquilo de uno a cuatro átomos de carbono; R_{24} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, fenilo y fenilo sustituido donde el sustituyente se selecciona de entre alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono y halógeno; y R_4 se selecciona de entre hidrógeno, alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, halógeno y alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono;



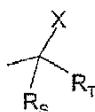
V

20

donde

25 R_{15} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a diez átomos de carbono y alquilo de cadena lineal o ramificada sustituido que contiene de uno a diez átomos de carbono, donde el sustituyente se selecciona de entre cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono y cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono sustituido por alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono; alqueno de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a diez átomos de carbono y alqueno de cadena lineal o ramificada sustituido que contiene de dos a diez átomos de carbono, donde el sustituyente se selecciona de entre cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono y cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono sustituido por alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono; hidroxialquilo de uno a seis átomos de carbono; alcoxialquilo donde el resto alcoxi contiene de uno a cuatro átomos de carbono y el resto alquilo contiene de uno a seis átomos de carbono; aciloxialquilo donde el resto aciloxi es alcanoiloxi de dos a cuatro átomos de carbono o benzoiloxi y el resto alquilo contiene de uno a seis átomos de carbono; bencilo; (fenil)etilo y fenilo; estando dicho sustituyente bencilo, (fenil)etilo o fenilo opcionalmente sustituido en el anillo de benceno por uno o dos restos seleccionados independientemente de entre alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono y halógeno, con la condición de que cuando dicho anillo de benceno está sustituido por dos de dichos restos, entonces los restos juntos no contienen más de seis átomos de carbono;

35 R_{25} es



donde

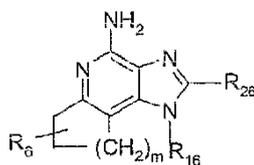
R_S y R_T se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, fenilo y fenilo sustituido donde el sustituyente se selecciona de entre alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono y halógeno;

X se selecciona de entre alcoxi que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxialquilo donde el resto alcoxi contiene de uno a cuatro átomos de carbono y el resto alquilo contiene de uno a cuatro átomos de carbono, hidroxialquilo de uno a cuatro átomos de carbono, haloalquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alquilamido donde el grupo alquilo contiene de uno a cuatro átomos de carbono, amino, amino sustituido donde el sustituyente es alquilo o hidroxialquilo de uno a cuatro átomos de carbono, azido, cloro, hidroxilo, 1-morfolino, 1-pirrolidino, alquiltio de uno a cuatro átomos de carbono; y

R_5 se selecciona de entre hidrógeno, alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, halógeno y alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono;

y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Otros compuestos MRI desvelados se pueden elegir de entre las cicloalquilimidazopiridinaminas fusionadas en 6,7 definidas por la Fórmula VI que se muestra a continuación:



VI

donde

m es 1, 2 o 3;

R_{16} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo cíclico de tres, cuatro o cinco átomos de carbono; alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a diez átomos de carbono y alquilo de cadena lineal o ramificada sustituido que contiene de uno a diez átomos de carbono, donde el sustituyente se selecciona de entre cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono y cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono sustituido por alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono; fluoro- o cloroalquilo que contiene de uno a diez átomos de carbono y uno o más átomos de flúor o cloro; alquenoilo de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a diez átomos de carbono y alquenoilo de cadena lineal o ramificada sustituido que contiene de dos a diez átomos de carbono, donde el sustituyente se selecciona de entre cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono y cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono sustituido por alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono; hidroxialquilo de uno a seis átomos de carbono; alcoxialquilo donde el resto alcoxi contiene de uno a cuatro átomos de carbono y el resto alquilo contiene de uno a seis átomos de carbono; aciloxialquilo donde el resto aciloxi es alcaniloxi de dos a cuatro átomos de carbono o benzoiloxi y el resto alquilo contiene de uno a seis átomos de carbono; con la condición de que cualquiera de tales grupos alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aciloxialquilo no tengan un átomo de carbono totalmente sustituido con carbono unido directamente al átomo de nitrógeno; bencilo; (fenil)etilo y fenilo; estando dicho sustituyente bencilo, (fenil)etilo o fenilo opcionalmente sustituido en el anillo de benceno por uno o dos restos seleccionados independientemente de entre alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono y halógeno, con la condición de que cuando dicho anillo de benceno está sustituido por dos de dichos restos, entonces los restos juntos no contienen más de seis átomos de carbono; y $-CHR_xR_y$

donde

R_y es hidrógeno o un enlace carbono-carbono, con la condición de que cuando R_y es hidrógeno, R_x es alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, hidroxialcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, 1-alquinoilo de dos a diez átomos de carbono, tetrahidropirano, alcoxialquilo donde el resto alcoxi contiene de uno a cuatro átomos de carbono y el resto alquilo contiene de uno a cuatro átomos de carbono, 2-, 3- o 4-piridilo, y con la condición adicional de que cuando R_y es un enlace carbono-carbono, R_y y R_x juntos forman un grupo tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo e hidroxialquilo de uno a cuatro átomos de carbono,

R_{26} se selecciona de entre hidrógeno; alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a ocho átomos de carbono; hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de

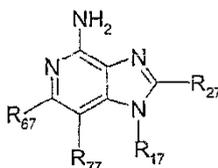
carbono; morfolinoalquilo; bencilo; (fenil)etilo y fenilo, estando el sustituyente bencilo, (fenil)etilo o fenilo opcionalmente sustituido en el anillo de benceno por un resto seleccionado de entre metilo, metoxi y halógeno; y $-C(R_S)(R_T)(X)$ donde R_S y R_T se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, fenilo y fenilo sustituido donde el sustituyente se selecciona de entre

alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono y halógeno; X se selecciona de alcoxi que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxilquilo donde el resto alcoxi contiene de uno a cuatro átomos de carbono y el resto alquilo contiene de uno a cuatro átomos de carbono, haloalquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alquilamido donde el grupo alquilo contiene de uno a cuatro átomos de carbono, amino, amino sustituido donde el sustituyente es alquilo o hidroxialquilo de uno a cuatro átomos de carbono, azido, alquiltio de uno a cuatro átomos de carbono, y morfolinoalquilo donde el resto alquilo contiene de uno a cuatro átomos de carbono, y

R_6 se selecciona de entre hidrógeno, fluoro, cloro, alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono y fluoro- o cloroalquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono y al menos un átomo de flúor o cloro;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos MRI desvelados también se pueden elegir de entre las imidazopiridinaminas definidas por la Fórmula VII que se muestra a continuación:



VII

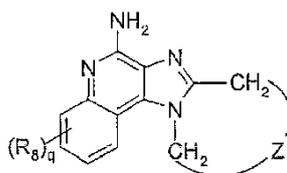
donde

R_{17} se selecciona de entre hidrógeno; $-CH_2R_W$ donde R_W se selecciona de entre alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene de uno a diez átomos de carbono, alqueno de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a diez átomos de carbono, hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada, que contiene de uno a seis átomos de carbono, alcoxilquilo donde el resto alcoxi contiene de uno a cuatro átomos de carbono y el resto alquilo contiene de uno a seis átomos de carbono, y feniletilo; y $-CH=CR_ZR_Z$ donde cada R_Z es independientemente alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclico de uno a seis átomos de carbono;

R_{27} se selecciona de entre hidrógeno; alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a ocho átomos de carbono; hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono; alcoxilquilo donde el resto alcoxi contiene de uno a cuatro átomos de carbono y el resto alquilo contiene de uno a seis átomos de carbono; bencilo, (fenil)etilo y fenilo, estando el bencilo, (fenil)etilo y fenilo opcionalmente sustituidos en el anillo de benceno por un resto seleccionado de entre metilo, metoxi y halógeno; y morfolinoalquilo donde el resto alquilo contiene de uno a cuatro átomos de carbono;

R_{67} y R_{77} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo de uno a cinco átomos de carbono, con la condición de que R_{67} y R_{77} tomados juntos no contengan más de seis átomos de carbono y con la condición adicional de que cuando R_{77} es hidrógeno, entonces R_{67} no es hidrógeno y R_{27} no es ni hidrógeno ni morfolinoalquilo, y con la condición adicional de que cuando R_{67} es hidrógeno, entonces R_{77} y R_{27} no son hidrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos MRI desvelados se pueden elegir de entre las imidazoquinolinaminas con puente en 1,2 definidas por la Fórmula VIII que se muestra a continuación:



VIII

donde

Z se selecciona de entre

$-(CH_2)_p-$ donde p es de 1 a 4;

$-(CH_2)_a-C(R_D R_E)(CH_2)_b-$, donde a y b son números enteros y $a + b$ es de 0 a 3, R_D es hidrógeno o alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, y R_E se selecciona de entre alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, hidroxilo, $-OR_F$ donde R_F es alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, y $-NR_G R'_G$ donde R_G y R'_G son independientemente hidrógeno o alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; y

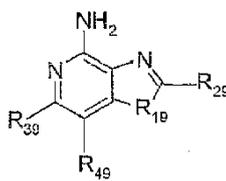
$-(CH_2)_a-(Y)-(CH_2)_b-$ donde a y b son números enteros y $a + b$ es de 0 a 3, e Y es O, S o $-NR_J-$ donde R_J es hidrógeno o alquilo de uno a cuatro átomos de carbono;

q es 0 o 1; y

R_8 se selecciona de entre alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono y halógeno,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos MRI se pueden elegir de entre las tiazoloquinolinaminas, oxazoloquinolinaminas, tiazolopiridinaminas, oxazolopiridinaminas, tiazolonaftiridinaminas y oxazonaftiridinaminas definidas por la Fórmula IX que se muestra a continuación:



IX

20 donde:

R_{19} se selecciona de entre oxígeno, azufre y selenio;

R_{29} se selecciona de entre

-hidrógeno;

-alquilo;

25 -alquil-OH;

-haloalquilo;

-alqueno;

-alquil-X-alquilo;

30 -alquil-X-alqueno;

-alqueno-X-alquilo;

-alqueno-X-alqueno;

-alquil- $N(R_{59})_2$;

-alquil- N_3 ;

35 -alquil-O-C(O)- $N(R_{59})_2$;

-heterociclilo;

-alquil-X-heterociclilo;

-alqueno-X-heterociclilo;

-arilo;

-alquil-X-arilo;

40 -alqueno-X-arilo;

-heteroarilo;

-alquil-X-heteroarilo y

-alqueno-X-heteroarilo;

R_{39} y R_{49} son cada uno independientemente:

45 -hidrógeno;

-X-alquilo;

-halo;

-haloalquilo;

- $N(R_{59})_2$;

50 o cuando se toman juntos, R_{39} y R_{49} forman un anillo

aromático, heteroaromático, cicloalquilo o heterocíclico fusionado;

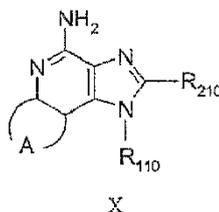
X se selecciona de entre -O-, -S-, $-NR_{59}$ -, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)- y un enlace; y

cada R_{59} es independientemente H o alquilo C_{1-8} ;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, el compuesto MRI se puede elegir de entre las imidazonaftiridinaminas e imidazotetrahidronaftiridinaminas definidas por las Fórmulas X y XI que se indican a continuación:

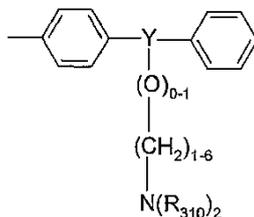
5



donde

- 10 A es =N-CR=CR-CR=; =CR-N=CR-CR=; =CR-CR=N-CR= o =CR-CR=CR-N=;
 R₁₁₀ se selecciona de entre:
 -hidrógeno;
 -alquilo C₁₋₂₀ o alqueno C₂₋₂₀ que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
 -arilo;
 15 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -O-alquilo C₁₋₂₀;
 -O-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-arilo;
 -O-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heteroarilo;
 20 -O-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heterociclilo;
 -CO-O-alquilo C₁₋₂₀;
 -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₂₀;
 -S(O)₀₋₂-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-arilo;
 -S(O)₀₋₂-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heteroarilo;
 25 -S(O)₀₋₂-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heterociclilo;
 -N(R₃₁₀)₂;
 -N₃;
 oxo;
 -halógeno;
 30 -NO₂;
 -OH; y
 -SH; y
 -alquil C₁₋₂₀-NR₃₁₀-Q-X-R₄₁₀ o -alqueno C₂₋₂₀-NR₃₁₀-Q-X-R₄₁₀ donde Q es -CO- o -SO₂-; X es un enlace, -O- o -NR₃₁₀- y R₄₁₀ es arilo; heteroarilo; heterociclilo; o -alquilo C₁₋₂₀ o alqueno C₂₋₂₀ que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
 -arilo;
 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -O-alquilo C₁₋₂₀;
 40 -O-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-arilo;
 -O-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heteroarilo;
 -O-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heterociclilo;
 -CO-O-alquilo C₁₋₂₀;
 -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₂₀;
 45 -S(O)₀₋₂-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-arilo;
 -S(O)₀₋₂-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heteroarilo;
 -S(O)₀₋₂-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heterociclilo;
 -N(R₃₁₀)₂;
 -NR₃₁₀-CO-O-alquilo C₁₋₂₀;
 50 -N₃;
 oxo;
 -halógeno;
 -NO₂;

-OH; y
-SH; o R₄₁₀ es



5

donde Y es N- o -CR-;

R₂₁₀ se selecciona de entre:

-hidrógeno;

-alquilo C₁₋₁₀;

10

-alqueno C₂₋₁₀;

-arilo;

-alquil C₁₋₁₀-O-alquilo C₁₋₁₀;

-alquil C₁₋₁₀-O-alqueno C₂₋₁₀; y

-alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

15

-OH;

-halógeno;

-N(R₃₁₀)₂;

-CO-N(R₃₁₀)₂;

20

-CO-alquilo C₁₋₁₀;

-N₃;

-arilo;

-heteroarilo;

-heterocicilo;

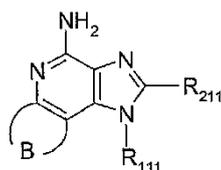
-CO-arilo; y

25

-CO-heteroarilo;

cada R₃₁₀ se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₁₀; y

cada R se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, halógeno y trifluorometilo;



30

XI

donde

B es -NR-C(R)₂-C(R)₂-C(R)₂-; -C(R)₂-NR-C(R)₂-C(R)₂-; -C(R)₂-C(R)₂-NR-C(R)₂- o -C(R)₂-C(R)₂-C(R)₂-NR-;

35

R₁₁₁ se selecciona de entre:

-hidrógeno;

-alquilo C₁₋₂₀ o alqueno C₂₋₂₀ que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

40

-arilo;

-heteroarilo;

-heterocicilo;

-O-alquilo C₁₋₂₀;

-O-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-arilo;

-O-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heteroarilo;

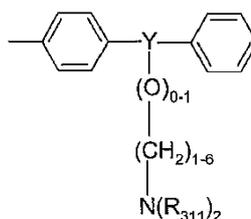
45

-O-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heterocicilo;

-CO-O-alquilo C₁₋₂₀;

- 5
 -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₂₀;
 -S(O)₀₋₂-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-arilo;
 -S(O)₀₋₂-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heteroarilo;
 -S(O)₀₋₂-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heterociclilo;
 -N(R₃₁₁)₂;
 -N₃;
 oxo;
 -halógeno;
 -NO₂;
 10 -OH; y
 -SH; y
 -alquil C₁₋₂₀-NR₃₁₁-Q-X-R₄₁₁ o -alquenil C₂₋₂₀-NR₃₁₁-Q-X-R₄₁₁ donde Q es -CO- o -SO₂-; X es un enlace, -O- o -NR₃₁₁- y R₄₁₁ es arilo; heteroarilo; heterociclilo; o -alquilo C₁₋₂₀ o alquenilo C₂₋₂₀ que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
 15 -arilo;
 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -O-alquilo C₁₋₂₀;
 -O-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-arilo;
 20 -O-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heteroarilo;
 -O-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heterociclilo;
 -CO-O-alquilo C₁₋₂₀;
 -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₂₀;
 -S(O)₀₋₂-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-arilo;
 25 -S(O)₀₋₂-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heteroarilo;
 -S(O)₀₋₂-(alquil C₁₋₂₀)₀₋₁-heterociclilo;
 -N(R₃₁₁)₂;
 -NR₃₁₁-CO-O-alquilo C₁₋₂₀;
 -N₃;
 30 oxo;
 -halógeno;
 -NO₂;
 -OH; y
 -SH; o R₄₁₁ es

35



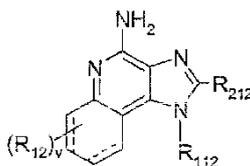
- donde Y es N- o -CR-;
 R₂₁₁ se selecciona de entre:
 40 -hidrógeno;
 -alquilo C₁₋₁₀;
 -alquenilo C₂₋₁₀;
 -arilo;
 -alquil C₁₋₁₀-O-alquilo C₁₋₁₀;
 45 -alquil C₁₋₁₀-O-alquenilo C₂₋₁₀; y
 -alquilo C₁₋₁₀ o alquenilo C₂₋₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
 -OH;
 -halógeno;
 -N(R₃₁₁)₂;
 50 -CO-N(R₃₁₁)₂;
 -CO-alquilo C₁₋₁₀;
 -N₃;
 -arilo;

-heteroarilo;
 -heterocicilo;
 -CO-arilo; y
 -CO-heteroarilo;

5 cada R_{311} se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo C_{1-10} ; y
 cada R se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , halógeno y
 trifluorometilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Otros compuestos MRI desvelados se pueden elegir de entre las 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-aminas y tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-aminas definidas por las Fórmulas XII, XIII y XIV que se muestran a continuación:



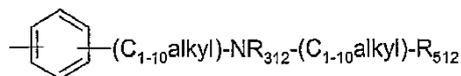
XII

15 donde

R_{112} es -alquil-NR₃₁₂-CO-R₄₁₂ o -alquenil-NR₃₁₂-CO- R₄₁₂ donde R₄₁₂ es arilo, heteroarilo, alquilo o alqueniilo, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

- 20 -alquilo;
 -alqueniilo;
 -alquinilo;
 -(alquil)₀₋₁-arilo;
 -(alquil)₀₋₁-(arilo sustituido);
 -(alquil)₀₋₁-heteroarilo;
 25 -(alquil)₀₋₁-(heteroarilo sustituido);
 -O-alquilo;
 -O-(alquil)₀₋₁-arilo;
 -O-(alquil)₀₋₁-(arilo sustituido);
 -O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;
 30 -O-(alquil)₀₋₁-(heteroarilo sustituido);
 -CO-arilo;
 -CO-(arilo sustituido);
 -CO-heteroarilo;
 -CO-(heteroarilo sustituido);
 35 -COOH;
 -CO-O-alquilo;
 -CO-alquilo;
 -S(O)₀₋₂-alquilo;
 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo;
 40 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-(arilo sustituido);
 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;
 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-(heteroarilo sustituido);
 -P(O)(OR₃₁₂)₂;
 -NR₃₁₂-CO-O-alquilo;
 45 -N₃;
 -halógeno;
 -NO₂;
 -CN;
 -haloalquilo;
 50 -O-haloalquilo;
 -CO-haloalquilo;
 -OH;

-SH; y, en caso de que R₄₁₂ sea alquilo, alquenilo o heterociclilo, oxo; o R₄₁₂ es



5 donde R₅₁₂ es un grupo arilo, (arilo sustituido), heteroarilo, (heteroarilo sustituido), heterociclilo o (heterociclilo sustituido);

R₂₁₂ se selecciona de entre:

-hidrógeno;

-alquilo;

10 -alquenilo;

-arilo;

-(arilo sustituido);

-heteroarilo;

-(heteroarilo sustituido);

15 -heterociclilo;

-(heterociclilo sustituido);

-alquil-O-alquilo;

-alquil-O-alquenilo; y

-alquilo o alquenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

20 -OH;

-halógeno;

-N(R₃₁₂)₂;

-CO-N(R₃₁₂)₂;

-CO-alquilo C₁₋₁₀;

25 -CO-O-alquilo C₁₋₁₀;

-N₃;

-arilo;

-(arilo sustituido);

-heteroarilo;

30 -(heteroarilo sustituido);

-heterociclilo;

-(heterociclilo sustituido);

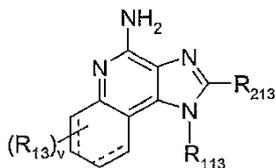
-CO-arilo; y

-CO-heteroarilo;

35 cada R₃₁₂ se selecciona independientemente de entre hidrógeno; alquil C₁₋₁₀-heteroarilo; alquil C₁₋₁₀- (heteroarilo sustituido); alquil C₁₋₁₀-arilo; alquil C₁₋₁₀-(arilo sustituido) y alquilo C₁₋₁₀; v es de 0 a 4;

y cada R₁₂ presente se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, halógeno y trifluorometilo;

40



XIII

donde

R₁₁₃ es -alquil-NR₃₁₃-SO₂-X-R₄₁₃ o -alquenil-NR₃₁₃-SO₂-X-R₄₁₃;

45 X es un enlace o -NR₅₁₃-;

R₄₁₃ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo o alquenilo, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

-alquilo;

-alquenilo;

50 -arilo;

-heteroarilo;

- heterociclilo;
- cicloalquilo sustituido;
- arilo sustituido;
- heteroarilo sustituido;
- 5 -heterociclilo sustituido;
- O-alquilo;
- O-(alquil)₀₋₁-arilo;
- O-(alquil)₀₋₁-arilo sustituido;
- O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;
- 10 -O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo sustituido;
- O-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;
- O-(alquil)₀₋₁-heterociclilo sustituido;
- COOH;
- CO-O-alquilo;
- 15 -CO-alquilo;
- S(O)₀₋₂-alquilo;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo sustituido;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;
- 20 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo sustituido;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heterociclilo sustituido;
- 25 -(alquil)₀₋₁-NR₃₁₃R₃₁₃;
- (alquil)₀₋₁-NR₃₁₃-CO-O-alquilo;
- (alquil)₀₋₁-NR₃₁₃-CO-alquilo;
- (alquil)₀₋₁-NR₃₁₃-CO-arilo;
- (alquil)₀₋₁-NR₃₁₃-CO-arilo sustituido;
- (alquil)₀₋₁-NR₃₁₃-CO-heteroarilo;
- (alquil)₀₋₁-NR₃₁₃-CO-heteroarilo sustituido;
- 30 -N₃;
- halógeno;
- haloalquilo;
- haloalcoxi;
- CO-haloalquilo;
- 35 -CO-haloalcoxi;
- NO₂;
- CN;
- OH;
- SH; y, en caso de que R₄₁₃ sea alquilo, alqueno o heterociclilo, oxo;
- 40 R₂₁₃ se selecciona de entre:
- hidrógeno;
- alquilo;
- alqueno;
- arilo;
- 45 -arilo sustituido;
- heteroarilo;
- heteroarilo sustituido;
- alquil-O-alquilo;
- alquil-O-alqueno; y
- 50 -alquilo o alqueno sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
- OH;
- halógeno;
- N(R₃₁₃)₂;
- CO-N(R₃₁₃)₂;
- 55 -CO-alquilo C₁₋₁₀;
- CO-O-alquilo C₁₋₁₀;
- N₃;
- arilo;
- arilo sustituido;
- 60 -heteroarilo;

-heteroarilo sustituido;

-heterociclilo;

-heterociclilo sustituido;

-CO-arilo;

5 -CO-(arilo sustituido);

-CO-heteroarilo; y

-CO-(heteroarilo sustituido);

cada R_{313} se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo C_{1-10} ; o cuando X es un enlace,

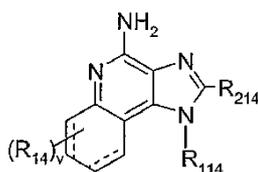
R_{313} y R_{413} se pueden unir para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 3 a 7 miembros;

10 R_{513} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C_{1-10} ; o R_{413} y R_{513} se pueden combinar para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 3 a 7 miembros;

v es de 0 a 4;

y cada R_{13} presente se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , halógeno y trifluorometilo;

15



XIV

donde

20 R_{114} es -alquil-NR₃₁₄-CY-NR₅₁₄-X-R₄₁₄ o

-alquenil-NR₃₁₄-CY-NR₅₁₄-X-R₄₁₄

donde

Y es =O o =S;

X es un enlace, -CO- o -SO₂-;

25 R_{414} es arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo o alquenilo, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

-alquilo;

-alquenilo;

-arilo;

30 -heteroarilo;

-heterociclilo;

-arilo sustituido;

-heteroarilo sustituido;

-heterociclilo sustituido;

35 -O-alquilo;

-O-(alquil)₀₋₁-arilo;

-O-(alquil)₀₋₁-arilo sustituido;

-O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;

-O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo sustituido;

40 -O-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;

-O-(alquil)₀₋₁-heterociclilo sustituido;

-COOH;

-CO-O-alquilo;

-CO-alquilo;

45 -S(O)₀₋₂-alquilo;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo sustituido;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo sustituido;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;

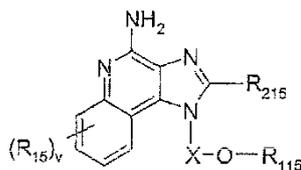
50 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heterociclilo sustituido;

-(alquil)₀₋₁-NR₃₁₄R₃₁₄;

-(alquil)₀₋₁-NR₃₁₄-CO-O-alquilo;

-(alquil)₀₋₁-NR₃₁₄-CO-alquilo;

- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
- (alquil)₀₋₁-NR₃₁₄-CO-arilo;
 - (alquil)₀₋₁-NR₃₁₄-CO-arilo sustituido;
 - (alquil)₀₋₁-NR₃₁₄-CO-heteroarilo;
 - (alquil)₀₋₁-NR₃₁₄-CO-heteroarilo sustituido;
 - N₃;
 - halógeno;
 - haloalquilo;
 - haloalcoxi;
 - CO-haloalcoxi;
 - NO₂;
 - CN;
 - OH;
 - SH; y, en caso de que R₄₁₄ sea alquilo, alqueno o heterociclilo, oxo;
- con la condición de que cuando X es un enlace, R₄₁₄ puede ser además hidrógeno;
- R₂₁₄ se selecciona de entre:
- hidrógeno;
 - alquilo;
 - alqueno;
 - arilo;
 - arilo sustituido;
 - heteroarilo;
 - heteroarilo sustituido;
 - alquil-O-alquilo;
 - alquil-O-alqueno; y
- alquilo o alqueno sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
- OH;
 - halógeno;
 - N(R₃₁₄)₂;
 - CO-N(R₃₁₄)₂;
 - CO-alquilo C₁₋₁₀;
 - CO-O-alquilo C₁₋₁₀;
 - N₃;
 - arilo;
 - arilo sustituido;
 - heteroarilo;
 - heteroarilo sustituido;
 - heterociclilo;
 - heterociclilo sustituido;
 - CO-arilo;
 - CO-(arilo sustituido);
 - CO-heteroarilo; y
 - CO-(heteroarilo sustituido);
- donde R₃₁₄ se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₁₀;
- R₅₁₄ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₁₀; o R₄₁₄ y R₅₁₄ se pueden combinar para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 3 a 7 miembros;
- v es de 0 a 4;
- y cada R₁₄ presente se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, halógeno y trifluorometilo;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Otros compuestos MRI desvelados se puede elegir de entre las 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-aminas y tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-aminas definidas por las Fórmulas XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV y XXVI que se muestran a continuación:



XV

donde: X es -CHR₅₁₅-, -CHR₅₁₅-alquilo- o -CHR₅₁₅-alqueno-;

R₁₁₅ se selecciona de entre:

- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-R₆₁₅-alquilo;
- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-R₆₁₅-alqueno-;
- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-R₆₁₅-arilo;
- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-R₆₁₅-heteroarilo;
- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-R₆₁₅-heterociclilo;
- R₄₁₅-CR₃₁₅-Z-H;
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-alquilo;
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-alqueno-;
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-arilo;
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-heteroarilo;
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₆₁₅-heterociclilo; y
- R₄₁₅-NR₇₁₅-CR₃₁₅-R₈₁₅;

Z es -NR₅₁₅-, -O- o -S-;

R₂₁₅ se selecciona de entre:

- hidrógeno;
- alquilo;
- alqueno-;
- arilo;
- heteroarilo;
- heterociclilo;
- alquil-Y-alquilo;
- alquil-Y-alqueno-;
- alquil-Y-arilo; y
- alquilo o alqueno- sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
- OH;
- halógeno;
- N(R₅₁₅)₂;
- CO-N(R₅₁₅)₂;
- CO-alquilo C₁₋₁₀;
- CO-O-alquilo C₁₋₁₀;
- N₃;
- arilo;
- heteroarilo;
- heterociclilo;
- CO-arilo; y
- CO-heteroarilo;

R₃₁₅ es =O o =S;

R₄₁₅ es alquilo o alqueno-, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -O-;

cada R₅₁₅ es independientemente H o alquilo C₁₋₁₀;

R₆₁₅ es un enlace, alquilo o alqueno-, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -O-;

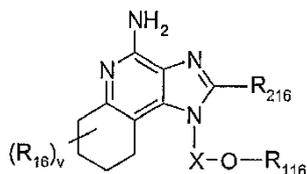
R₇₁₅ es H, alquilo C₁₋₁₀ o arilalquilo; o R₄₁₅ y R₇₁₅ pueden juntarse para formar un anillo;

R₈₁₅ es H o alquilo C₁₋₁₀; o R₇₁₅ y R₈₁₅ pueden juntarse para formar un anillo; Y es -O- o -S(O)₀₋₂;

v es de 0 a 4; y

cada R₁₅ presente se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;

50



XVI

donde: X es $-\text{CHR}_{516}-$, $-\text{CHR}_{516}-\text{alquilo}-$ o $-\text{CHR}_{516}-\text{alqueno}-$;

R_{116} se selecciona de entre:

- $\text{R}_{416}-\text{CR}_{316}-\text{Z}-\text{R}_{616}-\text{alquilo}$;
- $\text{R}_{416}-\text{CR}_{316}-\text{Z}-\text{R}_{616}-\text{alqueno}$;
- $\text{R}_{416}-\text{CR}_{316}-\text{Z}-\text{R}_{616}-\text{arilo}$;
- $\text{R}_{416}-\text{CR}_{316}-\text{Z}-\text{R}_{616}-\text{heteroarilo}$;
- $\text{R}_{416}-\text{CR}_{316}-\text{Z}-\text{R}_{616}-\text{heterociclilo}$;
- $\text{R}_{416}-\text{CR}_{316}-\text{Z}-\text{H}$;
- $\text{R}_{416}-\text{NR}_{716}-\text{CR}_{316}-\text{R}_{616}-\text{alquilo}$;
- $\text{R}_{416}-\text{NR}_{716}-\text{CR}_{316}-\text{R}_{616}-\text{alqueno}$;
- $\text{R}_{416}-\text{NR}_{716}-\text{CR}_{316}-\text{R}_{616}-\text{arilo}$;
- $\text{R}_{416}-\text{NR}_{716}-\text{CR}_{316}-\text{R}_{616}-\text{heteroarilo}$;
- $\text{R}_{416}-\text{NR}_{716}-\text{CR}_{316}-\text{R}_{616}-\text{heterociclilo}$; y
- $\text{R}_{416}-\text{NR}_{716}-\text{CR}_{316}-\text{R}_{816}$;

Z es $-\text{NR}_{516}-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$;

R_{216} se selecciona de entre:

- hidrógeno;
- alquilo;
- alqueno;
- arilo;
- heteroarilo;
- heterociclilo;
- alquil-Y-alquilo;
- alquil-Y-alqueno;
- alquil-Y-arilo; y
- alquilo o alqueno sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
 - OH;
 - halógeno;
 - $-\text{N}(\text{R}_{516})_2$;
 - $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{516})_2$;
 - $-\text{CO}-\text{alquilo C}_{1-10}$;
 - $-\text{CO}-\text{O}-\text{alquilo C}_{1-10}$;
 - $-\text{N}_3$;
 - arilo;
 - heteroarilo;
 - heterociclilo;
 - $-\text{CO}-\text{arilo}$; y
 - $-\text{CO}-\text{heteroarilo}$;

R_{316} es $=\text{O}$ o $=\text{S}$;

R_{416} es alquilo o alqueno, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos $-\text{O}-$;

cada R_{516} es independientemente H o alquilo C_{1-10} ;

R_{616} es un enlace, alquilo o alqueno, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos $-\text{O}-$;

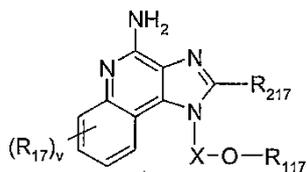
R_{716} es H, alquilo C_{1-10} , arilalquilo; o R_{416} y R_{716} pueden juntarse para formar un anillo;

R_{816} es H o alquilo C_{1-10} ; o R_{716} y R_{816} pueden juntarse para formar un anillo; Y es $-\text{O}-$ o $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$;

v es de 0 a 4; y

cada R_{16} presente se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;

50



XVII

donde: X es $-\text{CHR}_{317}-$, $-\text{CHR}_{317}$ -alquilo- o $-\text{CHR}_{317}$ -alqueno-

R_{117} se selecciona de entre:

-alqueno;

-arilo; y

$-\text{R}_{417}$ -arilo;

R_{217} se selecciona de entre:

-hidrógeno;

-alquilo;

-alqueno;

-arilo;

-heteroarilo;

-heterociclilo;

-alquil-Y-alquilo;

-alquil-Y-alqueno;

-alquil-Y-arilo; y

-alquilo o alqueno sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

-OH;

-halógeno;

$-\text{N}(\text{R}_{317})_2$;

$-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{317})_2$;

$-\text{CO}$ -alquilo C_{1-10} ;

$-\text{CO}-\text{O}$ -alquilo C_{1-10} ;

$-\text{N}_3$;

-arilo;

-heteroarilo;

-heterociclilo;

$-\text{CO}$ -arilo; y

$-\text{CO}$ -heteroarilo;

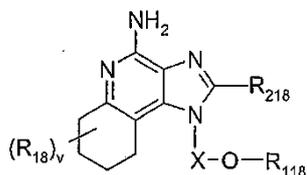
R_{417} es alquilo o alqueno, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos $-\text{O}-$;

cada R_{317} es independientemente H o alquilo C_{1-1} ;

cada Y es independientemente $-\text{O}-$ o $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$;

v es de 0 a 4; y

cada R_{17} presente se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;



XVIII

donde: X es $-\text{CHR}_{318}-$, $-\text{CHR}_{318}$ -alquilo- o $-\text{CHR}_{318}$ -alqueno-

R_{118} se selecciona de entre:

-arilo;

-alqueno; y

$-\text{R}_{418}$ -arilo;

R_{218} se selecciona de entre:

-hidrógeno;

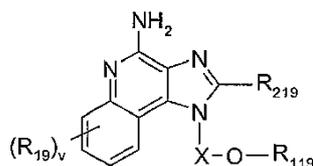
5
 -alquilo;
 -alqueno;
 -arilo;
 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -alquil-Y-alquilo;
 -alquil-Y-arilo;
 -alquil-Y-alqueno; y
 -alquilo o alqueno sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

10
 -OH;
 -halógeno;
 -N(R₃₁₈)₂;
 -CO-N(R₃₁₈)₂;
 -CO-alquilo C₁₋₁₀;
 -CO-O-alquilo C₁₋₁₀;

15
 -N₃;
 -arilo;
 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -CO-arilo; y
 -CO-heteroarilo;

20
 R₄₁₈ es alquilo o alqueno, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -O-;
 cada R₃₁₈ es independientemente H o alquilo C₁₋₁₀;
 cada Y es independientemente -O- o -S(O)₀₋₂-;

25
 v es de 0 a 4; y
 cada R₁₈ presente se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;



XIX

30
 donde: X es -CHR₃₁₉-, -CHR₃₁₉-alquilo- o -CHR₃₁₉-alqueno-;

R₁₁₉ se selecciona de entre:
 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -R₄₁₉-heteroarilo; y
 -R₄₁₉-heterociclilo;

35
 R₂₁₉ se selecciona de entre:
 -hidrógeno;
 -alquilo;
 -alqueno;
 -arilo;
 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -alquil-Y-alquilo;
 -alquil-Y-alqueno;
 -alquil-Y-arilo; y
 -alquilo o alqueno sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

40
 -OH;
 -halógeno;
 -N(R₃₁₉)₂;
 -CO-N(R₃₁₉)₂;
 -CO-alquilo C₁₋₁₀;
 -CO-O-alquilo C₁₋₁₀;

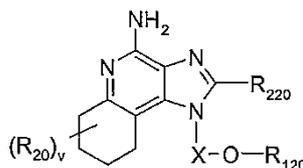
50

-N₃;
 -arilo;
 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -CO-arilo; y
 -CO-heteroarilo;

R₄₁₉ es alquilo o alquenido, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -O-;
 cada R₃₁₉ es independientemente H o alquilo C₁₋₁₀;
 cada Y es independientemente -O- o -S(O)₀₋₂-;

v es de 0 a 4; y

cada R₁₉ presente se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;



XX

donde: X es -CHR₃₂₀-, -CHR₃₂₀-alquilo- o -CHR₃₂₀-alquenido-;

R₁₂₀ se selecciona de entre:

-heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -R₄₂₀-heteroarilo; y
 -R₄₂₀-heterociclilo;

R₂₂₀ se selecciona de entre:

-hidrógeno;
 -alquilo;
 -alquenido;
 -arilo;
 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -alquil-Y-alquilo;
 -alquil-Y-alquenido;
 -alquil-Y-arilo; y
 -alquilo o alquenido sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

-OH;
 -halógeno;
 -N(R₃₂₀)₂;
 -CO-N(R₃₂₀)₂;
 -CO-alquilo C₁₋₁₀;
 -CO-O-alquilo C₁₋₁₀;

-N₃;
 -arilo;
 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -CO-arilo; y
 -CO-heteroarilo;

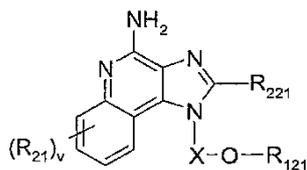
R₄₂₀ es alquilo o alquenido, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -O-;

cada R₃₂₀ es independientemente H o alquilo C₁₋₁₀;

cada Y es independientemente -O- o -S(O)₀₋₂-;

v es de 0 a 4; y

cada R₂₀ presente se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;



XXI

donde: X es -CHR₅₂₁-, -CHR₅₂₁-alquilo- o -CHR₅₂₁-alquenilo-;

R₁₂₁ se selecciona de entre:

- 5
 -R₄₂₁-NR₃₂₁-SO₂-R₆₂₁-alquilo;
 -R₄₂₁-NR₃₂₁-SO₂-R₆₂₁-alquenilo;
 -R₄₂₁-NR₃₂₁-SO₂-R₆₂₁-arilo;
 -R₄₂₁-NR₃₂₁-SO₂-R₆₂₁-heteroarilo;
 -R₄₂₁-NR₃₂₁-SO₂-R₆₂₁-heterociclilo;
 10
 -R₄₂₁-NR₃₂₁-SO₂-R₇₂₁;
 -R₄₂₁-NR₃₂₁-SO₂-NR₅₂₁-R₆₂₁-alquilo;
 -R₄₂₁-NR₃₂₁-SO₂-NR₅₂₁-R₆₂₁-alquenilo;
 -R₄₂₁-NR₃₂₁-SO₂-NR₅₂₁-R₆₂₁-arilo;
 -R₄₂₁-NR₃₂₁-SO₂-NR₅₂₁-R₆₂₁-heteroarilo;
 15
 -R₄₂₁-NR₃₂₁-SO₂-NR₅₂₁-R₆₂₁-heterociclilo; y
 -R₄₂₁-NR₃₂₁-SO₂-NH₂;

R₂₂₁ se selecciona de entre:

- 20
 -hidrógeno;
 -alquilo;
 -alquenilo;
 -arilo;
 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -alquil-Y-alquilo;
 25
 -alquil-Y-alquenilo;
 -alquil-Y-arilo; y
 -alquilo o alquenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
 -OH;
 -halógeno;
 30
 -N(R₅₂₁)₂;
 -CO-N(R₅₂₁)₂;
 -CO-alquilo C₁₋₁₀;
 -CO-O-alquilo C₁₋₁₀;
 -N₃;
 35
 -arilo;
 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -CO-arilo; y
 -CO-heteroarilo;

40
 Y es -O- o -S(O)₀₋₂-;

R₃₂₁ es H, alquilo C₁₋₁₀ o arilalquilo;

cada R₄₂₁ es independientemente alquilo o alquenilo, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -O-; o R₃₂₁ y R₄₂₁ pueden juntarse para formar un anillo;

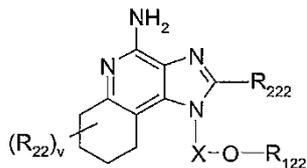
45
 cada R₅₂₁ es independientemente H, alquilo C₁₋₁₀ o alquenilo C₂₋₁₀;

R₆₂₁ es un enlace, alquilo o alquenilo, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -O-;

R₇₂₁ es alquilo C₁₋₁₀; o R₃₂₁ y R₇₂₁ pueden juntarse para formar un anillo;

v es de 0 a 4; y

50
 cada R₂₁ presente se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;



XXII

donde: X es -CHR₅₂₂-, -CHR₅₂₂-alquilo- o -CHR₅₂₂-alqueno-

R₁₂₂ se selecciona de entre:

- 5
 -R₄₂₂-NR₃₂₂-SO₂-R₆₂₂-alquilo;
 -R₄₂₂-NR₃₂₂-SO₂-R₆₂₂-alqueno;
 -R₄₂₂-NR₃₂₂-SO₂-R₆₂₂-arilo;
 -R₄₂₂-NR₃₂₂-SO₂-R₆₂₂-heteroarilo;
 -R₄₂₂-NR₃₂₂-SO₂-R₆₂₂-heterociclilo;
 10
 -R₄₂₂-NR₃₂₂-SO₂-R₇₂₂;
 -R₄₂₂-NR₃₂₂-SO₂-NR₅₂₂-R₆₂₂-alquilo;
 -R₄₂₂-NR₃₂₂-SO₂-NR₅₂₂-R₆₂₂-alqueno;
 -R₄₂₂-NR₃₂₂-SO₂-NR₅₂₂-R₆₂₂-arilo;
 -R₄₂₂-NR₃₂₂-SO₂-NR₅₂₂-R₆₂₂-heteroarilo;
 15
 -R₄₂₂-NR₃₂₂-SO₂-NR₅₂₂-R₆₂₂-heterociclilo; y
 -R₄₂₂-NR₃₂₂-SO₂-N-H₂;

R₂₂₂ se selecciona de entre:

- hidrógeno;
 -alquilo;
 20
 -alqueno;
 -arilo;
 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -alquil-Y-alquilo;
 25
 -alquil-Y-alqueno;
 -alquil-Y-arilo; y
 -alquilo o alqueno sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
 -OH;
 -halógeno;
 30
 -N(R₅₂₂)₂;
 -CO-N(R₅₂₂)₂;
 -CO-alquilo C₁₋₁₀;
 -CO-O-alquilo C₁₋₁₀;
 -N₃;
 35
 -arilo;
 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -CO-arilo; y
 -CO-heteroarilo;

40
 Y es -O- o -S(O)₀₋₂;

R₃₂₂ es H, alquilo C₁₋₁₀ o arilalquilo; cada R₄₂₂ es independientemente alquilo o alqueno, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -O-; o R₃₂₂ y R₄₂₂ pueden juntarse para formar un anillo;

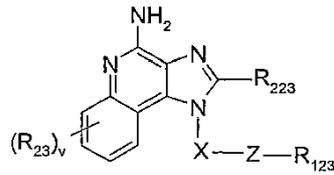
cada R₅₂₂ es independientemente H, alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₁₀;

R₆₂₂ es un enlace, alquilo o alqueno, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -O-;

45
 R₇₂₂ es alquilo C₁₋₁₀; o R₃₂₂ y R₇₂₂ pueden juntarse para formar un anillo;

v es de 0 a 4; y

cada R₂₂ presente se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;



XXIII

donde: X es -CHR₃₂₃-, -CHR₃₂₃-alquilo- o -CHR₃₂₃-alqueno-

Z es -S-, -SO- o -SO₂-;

R₁₂₃ se selecciona de entre:

-alquilo;

-arilo;

-heteroarilo;

-heterociclilo;

-alqueno;

-R₄₂₃-arilo;

-R₄₂₃-heteroarilo; y

-R₄₂₃-heterociclilo;

R₂₂₃ se selecciona de entre:

-hidrógeno;

-alquilo;

-alqueno;

-arilo;

-heteroarilo;

-heterociclilo;

-alquil-Y-alquilo;

-alquil-Y-alqueno;

-alquil-Y-arilo; y

-alquilo o alqueno sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

-OH;

-halógeno;

-N(R₃₂₃)₂;

-CO-N(R₃₂₃)₂;

-CO-alquilo C₁₋₁₀;

-CO-O-alquilo C₁₋₁₀;

-N₃;

-arilo;

-heteroarilo;

-heterociclilo;

-CO-arilo; y

-CO-heteroarilo;

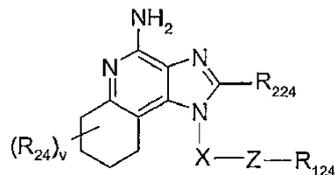
cada R₃₂₃ es independientemente H o alquilo C₁₋₁₀;

cada R₄₂₃ es independientemente alquilo o alqueno;

cada Y es independientemente -O- o -S(O)₀₋₂-;

v es de 0 a 4; y

cada R₂₃ presente se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;



XXIV

45

donde: X es -CHR₃₂₄-, -CHR₃₂₄-alquilo- o -CHR₃₂₄-alqueno-

Z es -S-, -SO- o -SO₂-;

R₁₂₄ se selecciona de entre:

-alquilo;

-arilo;

-heteroarilo;

-heterociclilo;

-alqueno-

-R₄₂₄-arilo;

-R₄₂₄-heteroarilo; y

-R₄₂₄-heterociclilo;

R₂₂₄ se selecciona de entre:

-hidrógeno;

-alquilo;

-alqueno-

-arilo;

-heteroarilo;

-heterociclilo;

-alquil-Y-alquilo;

-alquil-Y-alqueno-

-alquil-Y-arilo; y

-alquilo o alqueno- sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

-OH;

-halógeno;

-N(R₃₂₄)₂;

-CO-N(R₃₂₄)₂;

-CO-alquilo C₁₋₁₀;

-CO-O-alquilo C₁₋₁₀;

-N₃;

-arilo;

-heteroarilo;

-heterociclilo;

-CO-arilo; y

-CO-heteroarilo;

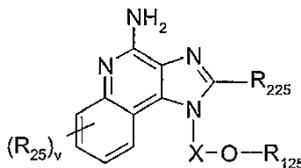
cada R₃₂₄ es independientemente H o alquilo C₁₋₁₀;

cada R₄₂₄ es independientemente alquilo o alqueno-

cada Y es independientemente -O- o -S(O)₀₋₂-;

v es de 0 a 4; y

cada R₂₄ presente se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;



XXV

donde: X es -CHR₅₂₅-, -CHR₅₂₅-alquilo- o -CHR₅₂₅-alqueno-

R₁₂₅ se selecciona de entre:

-R₄₂₅-NR₈₂₅-CR₃₂₅-NR₅₂₅-Z-R₆₂₅-alquilo;

-R₄₂₅-NR₈₂₅-CR₃₂₅-NR₅₂₅-Z-R₆₂₅-alqueno-

-R₄₂₅-NR₈₂₅-CR₃₂₅-NR₅₂₅-Z-R₆₂₅-arilo;

-R₄₂₅-NR₈₂₅-CR₃₂₅-NR₅₂₅-Z-R₆₂₅-heteroarilo;

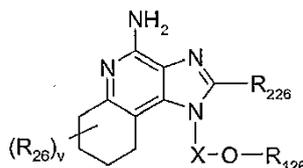
-R₄₂₅-NR₈₂₅-CR₃₂₅-NR₅₂₅-Z-R₆₂₅-heterociclilo;

-R₄₂₅-NR₈₂₅-CR₃₂₅-NR₅₂₅-R₇₂₅;

-R₄₂₅-NR₈₂₅-CR₃₂₅-NR₉₂₅-Z-R₆₂₅-alquilo;

-R₄₂₅-NR₈₂₅-CR₃₂₅-NR₉₂₅-Z-R₆₂₅-alqueno-

- 5
10
15
20
25
30
35
40
- R₄₂₅-NR₈₂₅-CR₃₂₅-NR₉₂₅-Z-R₆₂₅-arilo;
 - R₄₂₅-NR₈₂₅-CR₃₂₅-NR₉₂₅-Z-R₆₂₅-heteroarilo; y
 - R₄₂₅-NR₈₂₅-CR₃₂₅-NR₉₂₅-Z-R₆₂₅-heterocicilo;
 - R₂₂₅ se selecciona de entre:
 - hidrógeno;
 - alquilo;
 - alquenilo;
 - arilo;
 - heteroarilo;
 - heterocicilo;
 - alquil-Y-alquilo;
 - alquil-Y-alquenilo;
 - alquil-Y-arilo; y
 - alquilo o alquenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
 - OH;
 - halógeno;
 - N(R₅₂₅)₂;
 - CO-N(R₅₂₅)₂;
 - CO-alquilo C₁₋₁₀;
 - CO-O-alquilo C₁₋₁₀;
 - N₃;
 - arilo;
 - heteroarilo;
 - heterocicilo;
 - CO-arilo; y
 - CO-heteroarilo;
 - cada R₃₂₅ es =O o =S;
 - cada R₄₂₅ es independientemente alquilo o alquenilo, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -O-;
 - cada R₅₂₅ es independientemente H o alquilo C₁₋₁₀;
 - R₆₂₅ es un enlace, alquilo o alquenilo, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -O-;
 - R₇₂₅ es H o alquilo C₁₋₁₀ que puede estar interrumpido por un heteroátomo, o R₇₂₅ puede unirse con R₅₂₅ para formar un anillo;
 - R₈₂₅ es H, alquilo C₁₋₁₀ o arilalquilo; o R₄₂₅ y R₈₂₅ pueden juntarse para formar un anillo;
 - R₉₂₅ es alquilo C₁₋₁₀ que puede juntarse con R₈₂₅ para formar un anillo;
 - cada Y es independientemente -O- o -S(O)₀₋₂-;
 - Z es un enlace, -CO- o -SO₂-;
 - v es de 0 a 4; y
 - cada R₂₅ presente se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;



XXVI

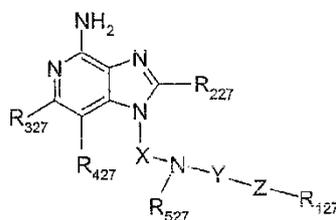
- 45
50
- donde: X es -CHR₅₂₆-, -CHR₅₂₆-alquilo- o -CHR₅₂₆-alquenilo-;
 - R₁₂₆ se selecciona de entre:
 - R₄₂₆-NR₈₂₆-CR₃₂₆-NR₅₂₆-Z-R₆₂₆-alquilo;
 - R₄₂₆-NR₈₂₆-CR₃₂₆-NR₅₂₆-Z-R₆₂₆-alquenilo;
 - R₄₂₆-NR₈₂₆-CR₃₂₆-NR₅₂₆-Z-R₆₂₆-arilo;
 - R₄₂₆-NR₈₂₆-CR₃₂₆-NR₅₂₆-Z-R₆₂₆-heteroarilo;
 - R₄₂₆-NR₈₂₆-CR₃₂₆-NR₅₂₆-Z-R₆₂₆-heterocicilo;
 - R₄₂₆-NR₈₂₆-CR₃₂₆-NR₅₂₆-R₇₂₆;
 - R₄₂₆-NR₈₂₆-CR₃₂₆-NR₉₂₆-Z-R₆₂₆-alquilo;
 - R₄₂₆-NR₈₂₆-CR₃₂₆-NR₉₂₆-Z-R₆₂₆-alquenilo;

-R₄₂₆-NR₈₂₆-CR₃₂₆-NR₉₂₆-Z-R₆₂₆-arilo;
 -R₄₂₆-NR₈₂₆-CR₃₂₆-NR₉₂₆-Z-R₆₂₆-heteroarilo; y
 -R₄₂₆-NR₈₂₆-CR₃₂₆-NR₉₂₆-Z-R₆₂₆-heterociclilo;
 R₂₂₆ se selecciona de entre:

- 5 -hidrógeno;
 -alquilo;
 -alquenilo;
 -arilo;
 -heteroarilo;
 10 -heterociclilo;
 -alquil-Y-alquilo;
 -alquil-Y-alquenilo;
 -alquil-Y-arilo; y
 -alquilo o alquenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
 15 -OH;
 -halógeno;
 -N(R₅₂₆)₂;
 -CO-N(R₅₂₆)₂;
 -CO-alquilo C₁₋₁₀;
 20 -CO-O-alquilo C₁₋₁₀;
 -N₃;
 -arilo;
 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 25 -CO-arilo; y
 -CO-heteroarilo;
 cada R₃₂₆ es =O o =S;
 cada R₄₂₆ es independientemente alquilo o alquenilo, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -O-;
 30 cada R₅₂₆ es independientemente H o alquilo C₁₋₁₀;
 R₆₂₆ es un enlace, alquilo o alquenilo, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -O-;
 R₇₂₆ es H o alquilo C₁₋₁₀ que puede estar interrumpido por un heteroátomo, o R₇₂₆ puede unirse con R₅₂₆
 para formar un anillo;
 R₈₂₆ es H, alquilo C₁₋₁₀ o arilalquilo; o R₄₂₆ y R₈₂₆ pueden juntarse para formar un anillo;
 35 R₉₂₆ es alquilo C₁₋₁₀ que puede juntarse con R₈₂₆ para formar un anillo;
 cada Y es independientemente -O- o -S(O)₀₋₂-;
 Z es un enlace, -CO- o -SO₂-;
 v es de 0 a 4; y
 40 cada R₂₆ presente se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo, halógeno
 y trifluorometilo;
 y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Otros compuestos MRI desvelados más se pueden elegir de entre las 1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-aminas definidas por la Fórmula XXVII que se muestra a continuación:

45



XXVII

donde X es alquileno o alquenileno;

Y es -CO- o -CS;

50

Z es un enlace, -O- o -S-;

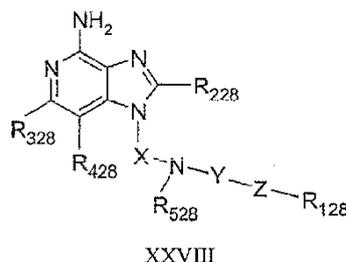
R₁₂₇ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo o alquenilo, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre:

- alquilo;
- alqueno;
- arilo;
- heteroarilo;
- 5 -heterociclilo;
- cicloalquilo sustituido;
- arilo sustituido;
- heteroarilo sustituido;
- 10 -heterociclilo sustituido;
- O-alquilo;
- O-(alquil)₀₋₁-arilo;
- O-(alquil)₀₋₁-(arilo sustituido);
- O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;
- O-(alquil)₀₋₁-(heteroarilo sustituido);
- 15 -O-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;
- O-(alquil)₀₋₁-(heterociclilo sustituido);
- COOH;
- CO-O-alquilo;
- CO-alquilo;
- 20 -S(O)₀₋₂-alquilo;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-(arilo sustituido);
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-(heteroarilo sustituido);
- 25 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-(heterociclilo sustituido);
- (alquil)₀₋₁-N(R₆₂₇)₂;
- (alquil)₀₋₁-NR₆₂₇-CO-O-alquilo;
- (alquil)₀₋₁-NR₆₂₇-CO-alquilo;
- 30 -(alquil)₀₋₁-NR₆₂₇-CO-arilo;
- (alquil)₀₋₁-NR₆₂₇-CO-(arilo sustituido);
- (alquil)₀₋₁-NR₆₂₇-CO-heteroarilo;
- (alquil)₀₋₁-NR₆₂₇-CO-(heteroarilo sustituido);
- N₃;
- 35 -halógeno;
- haloalquilo;
- haloalcoxi;
- CO-haloalquilo;
- CO-haloalcoxi;
- 40 -NO₂;
- CN;
- OH;
- SH; y, en caso de alquilo, alqueno y heterociclilo, oxo;
- R₂₂₇ se selecciona de entre:
- 45 -hidrógeno;
- alquilo;
- alqueno;
- arilo;
- arilo sustituido;
- 50 -heteroarilo;
- heteroarilo sustituido;
- alquil-O-alquilo;
- alquil-S-alquilo;
- alquil-O-arilo;
- 55 -alquil-S-arilo;
- alquil-O-alqueno;
- alquil-S-alqueno; y
- alquilo o alqueno sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
- OH;
- 60 -halógeno;

- N(R₆₂₇)₂;
 - CO-N(R₆₂₇)₂;
 - CS-N(R₆₂₇)₂;
 - SO₂-N(R₆₂₇)₂;
 - 5 -NR₆₂₇-CO-alquilo C₁₋₁₀;
 - NR₆₂₇-CS-alquilo C₁₋₁₀;
 - NR₆₂₇-SO₂-alquilo C₁₋₁₀;
 - CO-alquilo C₁₋₁₀;
 - 10 -CO-O-alquilo C₁₋₁₀;
 - N₃;
 - arilo;
 - arilo sustituido;
 - heteroarilo;
 - heteroarilo sustituido;
 - 15 -heterociclilo;
 - heterociclilo sustituido;
 - CO-arilo;
 - CO-(arilo sustituido);
 - CO-heteroarilo; y
 - 20 -CO-(heteroarilo sustituido);
- R₃₂₇ y R₄₂₇ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alqueno, halógeno, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y alquiltio;
- R₅₂₇ es H o alquilo C₁₋₁₀, o R₅₂₇ puede unirse con X para formar un anillo que contiene uno o dos heteroátomos; o cuando R₁₂₇ es alquilo, R₅₂₇ y R₁₂₇ pueden unirse para formar un anillo;
- 25 cada R₆₂₇ es independientemente H o alquilo C₁₋₁₀;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos MRI desvelados se pueden elegir de entre las 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-aminas definidas por la Fórmula XXVIII que se muestra a continuación:

30



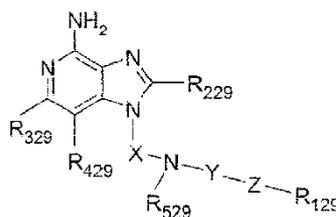
- donde X es alquileno o alquenileno;
- Y es -SO₂-;
- 35 Z es un enlace o -NR₆₂₈-;
- R₁₂₈ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo o alqueno, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre:
- alquilo;
 - alqueno;
 - 40 -arilo;
 - heteroarilo;
 - heterociclilo;
 - cicloalquilo sustituido;
 - arilo sustituido;
 - 45 -heteroarilo sustituido;
 - heterociclilo sustituido;
 - O-alquilo;
 - O-(alquil)₀₋₁-arilo;
 - O-(alquil)₀₋₁-(arilo sustituido);
 - 50 -O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;
 - O-(alquil)₀₋₁-(heteroarilo sustituido);
 - O-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;

- O-(alquil)₀₋₁-(heterociclilo sustituido);
- COOH;
- CO-O-alquilo;
- CO-alquilo;
- 5 -S(O)₀₋₂-alquilo;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-(arilo sustituido);
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;
- 10 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-(heteroarilo sustituido);
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-(heterociclilo sustituido);
- 15 -(alquil)₀₋₁-N(R₆₂₈)₂;
- (alquil)₀₋₁-NR₆₂₈-CO-O-alquilo;
- (alquil)₀₋₁-NR₆₂₈-CO-alquilo;
- (alquil)₀₋₁-NR₆₂₈-CO-arilo;
- (alquil)₀₋₁-NR₆₂₈-CO-(arilo sustituido);
- (alquil)₀₋₁-NR₆₂₈-CO-heteroarilo;
- (alquil)₀₋₁-NR₆₂₈-CO-(heteroarilo sustituido);
- 20 -N₃;
- halógeno;
- haloalquilo;
- haloalcoxi;
- CO-haloalquilo;
- CO-haloalcoxi;
- 25 -NO₂;
- CN;
- OH;
- SH; y, en caso de alquilo, alqueno y heterociclilo, oxo;
- R₂₂₈ se selecciona de entre:
- 30 -hidrógeno;
- alquilo;
- alqueno;
- arilo;
- arilo sustituido;
- 35 -heteroarilo;
- heteroarilo sustituido;
- alquil-O-alquilo;
- alquil-S-alquilo;
- alquil-O-arilo;
- 40 -alquil-S-arilo;
- alquil-O-alqueno;
- alquil-S-alqueno; y
- alquilo o alqueno sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
- 45 -OH;
- halógeno;
- N(R₆₂₈)₂;
- CO-N(R₆₂₈)₂;
- CS-N(R₆₂₈)₂;
- SO₂-N(R₆₂₈)₂;
- 50 -NR₆₂₈-CO-alquilo C₁₋₁₀;
- NR₆₂₈-CS-alquilo C₁₋₁₀;
- NR₆₂₈-SO₂-alquilo C₁₋₁₀;
- CO-alquilo C₁₋₁₀;
- CO-O-alquilo C₁₋₁₀;
- 55 -N₃;
- arilo;
- arilo sustituido;
- heteroarilo;
- heteroarilo sustituido;
- 60 -heterociclilo;

-heterociclilo sustituido;
 -CO-arilo;
 -CO-(arilo sustituido);
 -CO-heteroarilo; y
 -CO-(heteroarilo sustituido);

- 5 R_{328} y R_{428} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, halógeno, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y alquiltio;
 R_{528} es H o alquilo C_{1-10} , o R_{528} puede unirse con X para formar un anillo; o cuando R_{128} es alquilo, R_{528} y R_{128} pueden unirse para formar un anillo;
 10 cada R_{628} es independientemente H o alquilo C_{1-10} ; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos MRI desvelados se pueden elegir de entre las 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-aminas definidas por la Fórmula XXIX que se muestra a continuación:

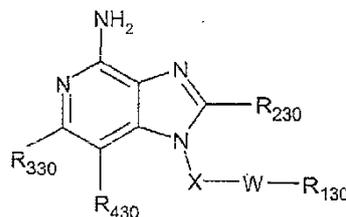


XXIX

- 15 donde X es alquilenilo o alquenilenilo;
 Y es -CO- o -CS;
 Z es -NR₆₂₉-, -NR₆₂₉-CO-, -NR₆₂₉-SO₂- o -NR₇₂₉-;
 20 R_{129} es arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo o alquenilo, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre:
 -alquilo;
 -alquenilo;
 -arilo;
 25 -heteroarilo;
 -heterociclilo;
 -cicloalquilo sustituido;
 -arilo sustituido;
 -heteroarilo sustituido;
 -heterociclilo sustituido;
 30 -O-alquilo;
 -O-(alquil)₀₋₁-arilo;
 -O-(alquil)₀₋₁-(arilo sustituido);
 -O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;
 35 -O-(alquil)₀₋₁-(heteroarilo sustituido);
 -O-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;
 -O-(alquil)₀₋₁-(heterociclilo sustituido);
 -COOH;
 -CO-O-alquilo;
 -CO-alquilo;
 -S(O)₀₋₂-alquilo;
 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo;
 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-(arilo sustituido);
 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;
 45 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-(heteroarilo sustituido);
 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;
 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-(heterociclilo sustituido);
 -(alquil)₀₋₁-N(R₆₂₉)₂;
 -(alquil)₀₋₁-NR₆₂₉-CO-O-alquilo;
 50 -(alquil)₀₋₁-NR₆₂₉-CO-alquilo;
 -(alquil)₀₋₁-NR₆₂₉-CO-arilo;
 -(alquil)₀₋₁-NR₆₂₉-CO-(arilo sustituido);

- (alquil)₀₋₁-NR₆₂₉-CO-heteroarilo;
 -(alquil)₀₋₁-NR₆₂₉-CO-(heteroarilo sustituido);
 -P(O)(O-alquilo)₂;
 -N₃;
 5 -halógeno;
 -haloalquilo;
 -haloalcoxi;
 -CO-haloalquilo;
 -CO-haloalcoxi;
 10 -NO₂;
 -CN;
 -OH;
 -SH; y, en caso de alquilo, alqueno y heterociclilo, oxo;
 R₂₂₉ se selecciona de entre:
 15 -hidrógeno;
 -alquilo;
 -alqueno;
 -arilo;
 -arilo sustituido;
 20 -heteroarilo;
 -heteroarilo sustituido;
 -alquil-O-alquilo;
 -alquil-S-alquilo;
 -alquil-O-arilo;
 25 -alquil-S-arilo;
 -alquil-O-alqueno;
 -alquil-S-alqueno; y
 -alquilo o alqueno sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
 -OH;
 30 -halógeno;
 -N(R₆₂₉)₂;
 -CO-N(R₆₂₉)₂;
 -CS-N(R₆₂₉)₂;
 -SO₂-N(R₆₂₉)₂;
 35 -NR₆₂₉-CO-alquilo C₁₋₁₀;
 -NR₆₂₉-CS-alquilo C₁₋₁₀;
 -NR₆₂₉-SO₂-alquilo C₁₋₁₀;
 -CO-alquilo C₁₋₁₀;
 -CO-O-alquilo C₁₋₁₀;
 40 -N₃;
 -arilo;
 -arilo sustituido;
 -heteroarilo;
 -heteroarilo sustituido;
 45 -heterociclilo;
 -heterociclilo sustituido;
 -CO-arilo;
 -CO-(arilo sustituido);
 -CO-heteroarilo; y
 50 -CO-(heteroarilo sustituido);
 R₃₂₉ y R₄₂₉ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alqueno, halógeno, alcoxi,
 amino, alquilamino, dialquilamino y alquiltio;
 R₅₂₉ es H o alquilo C₁₋₁₀, o R₅₂₉ puede unirse con X para formar un anillo que contiene uno o dos
 heteroátomos;
 55 cada R₆₂₉ es independientemente H o alquilo C₁₋₁₀;
 R₇₂₉ es H o alquilo C₁₋₁₀, que pueden estar interrumpidos por un heteroátomo; o cuando R₁₂₉ es alquilo,
 R₇₂₉ y R₁₂₉ pueden unirse para formar un anillo;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 60 Otros compuestos MRI desvelados se pueden elegir de entre las 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-aminas sustituidas con

éter o tioéter en la posición 1 definidas por la Fórmula XXX que se muestra a continuación:



XXX

5 donde:

X es -CH(R₅₃₀)-, -CH(R₅₃₀)-alquileo-, -CH(R₅₃₀)-alquenileno- o CH(R₅₃₀)-alquilen-Y-alquileo-;

Y es -O- o -S(O)₀₋₂-;

-W-R₁₃₀ se selecciona de entre -O-R₁₃₀₋₁₋₅ y -S(O)₀₋₂-R₁₃₀₋₆;

R₁₃₀₋₁₋₅ se selecciona de entre

10 -R₆₃₀-C(R₇₃₀)-Z-R₈₃₀-alquilo;

-R₆₃₀-C(R₇₃₀)-Z-R₈₃₀-alquenilo;

-R₆₃₀-C(R₇₃₀)-Z-R₈₃₀-arilo;

-R₆₃₀-C(R₇₃₀)-Z-R₈₃₀-heteroarilo;

15 -R₆₃₀-C(R₇₃₀)-Z-R₈₃₀-heterociclilo;

-R₆₃₀-C(R₇₃₀)-Z-H;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-R₈₃₀-alquilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-R₈₃₀-alquenilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-R₈₃₀-arilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-R₈₃₀-heteroarilo;

20 -R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-R₈₃₀-heterociclilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-R₁₀₃₀;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-SO₂-R₈₃₀-alquilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-SO₂-R₈₃₀-alquenilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-SO₂-R₈₃₀-arilo;

25 -R₆₃₀-N(R₉₃₀)-SO₂-R₈₃₀-heteroarilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-SO₂-R₈₃₀-heterociclilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-SO₂-R₁₀₃₀;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-SO₂-N(R₅₃₀)-R₈₃₀-alquilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-SO₂-N(R₅₃₀)-R₈₃₀-alquenilo;

30 -R₆₃₀-N(R₉₃₀)-SO₂-N(R₅₃₀)-R₈₃₀-arilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-SO₂-N(R₅₃₀)-R₈₃₀-heteroarilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-SO₂-N(R₅₃₀)-R₈₃₀-heterociclilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-SO₂-NH₂;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-N(R₅₃₀)-Q-R₈₃₀-alquilo;

35 -R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-N(R₅₃₀)-Q-R₈₃₀-alquenilo;

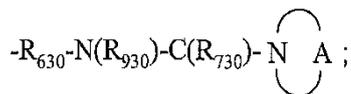
-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-N(R₅₃₀)-Q-R₈₃₀-arilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-N(R₅₃₀)-Q-R₈₃₀-heteroarilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-N(R₅₃₀)-Q-R₈₃₀-heterociclilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-N(R₅₃₀)₂;

40



-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-N(R₁₁₃₀)-Q-R₈₃₀-alquilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-N(R₁₁₃₀)-Q-R₈₃₀-alquenilo;

45 -R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-N(R₁₁₃₀)-Q-R₈₃₀-arilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-N(R₁₁₃₀)-Q-R₈₃₀-heteroarilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-N(R₁₁₃₀)-Q-R₈₃₀-heterociclilo;

-R₆₃₀-N(R₉₃₀)-C(R₇₃₀)-N(R₁₁₃₀)H;

-alqueniilo;

-arilo;

5 -R₆₃₀-arilo;

-heteroarilo;

-heterociclilo;

-R₆₃₀-heteroarilo; y

-R₆₃₀-heterociclilo;

10 Z es -N(R₅₃₀)-, -O- o -S-;

Q es un enlace, -CO- o -SO₂-;

A representa los átomos necesarios para proporcionar un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene hasta tres heteroátomos;

R₁₃₀₋₆ se selecciona de entre:

15 -alquilo;

-arilo;

-heteroarilo;

-heterociclilo;

20 -alqueniilo;

-R₆₃₀-arilo;

-R₆₃₀-heteroarilo; y

-R₆₃₀-heterociclilo;

cada R₅₃₀ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ o alqueniilo C₂₋₁₀;

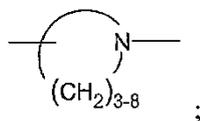
25 R₆₃₀ es alqueniilo, alqueniileno o alquiniileno, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -O-;

R₇₃₀ es =O o =S;

R₈₃₀ es un enlace, alqueniilo, alqueniileno o alquiniileno, que pueden estar interrumpidos por uno o más grupos -O-;

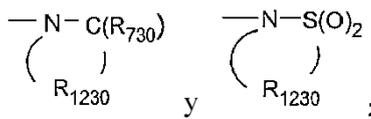
R₉₃₀ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ o arilalquilo; o R₉₃₀ puede juntarse con cualquier átomo de carbono de R₆₃₀ para formar un anillo de fórmula

30



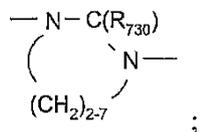
R₁₀₃₀ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀; o R₉₃₀ y R₁₀₃₀ pueden juntarse para formar un anillo seleccionado de entre

35



R₁₁₃₀ es alquilo C₁₋₁₀; o R₉₃₀ y R₁₁₃₀ pueden juntarse para formar un anillo que tiene la estructura

40



R₁₂₃₀ es alqueniilo C₂₋₇ de cadena lineal o ramificada, donde las ramificaciones no impiden la formación del anillo; y

45 R₂₃₀, R₃₃₀ y R₄₃₀ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y sustituyentes no interferentes; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los sustituyentes R₂₃₀ no interferentes ilustrativos incluyen:

-alquilo;

-alqueniilo;

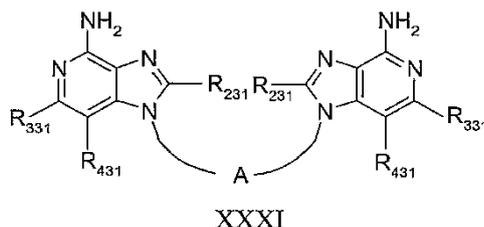
50 -arilo;

- heteroarilo;
- heterociclilo;
- alquilen-Y-alquilo;
- alquilen-Y-alqueniilo;
- 5 -alquilen-Y-arilo; y
- alquilo o alqueniilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:
- OH;
- halógeno;
- N(R₅₃₀)₂;
- 10 -C(O)-alquilo C₁₋₁₀;
- C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀;
- N₃;
- arilo;
- heteroarilo;
- 15 -heterociclilo;
- C(O)-arilo; y
- C(O)-heteroarilo.

Los sustituyentes R₃₃₀ y R₄₃₀ no interferentes ilustrativos incluyen:

20 alquilo C₁₋₁₀, alqueniilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, amino, alquilamino, dialquilamino, halógeno y nitro.

En otra realización, los compuestos MRI se pueden elegir de entre los dímeros de 1*H*-imidazo de la fórmula (XXXI):

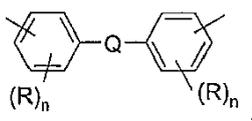
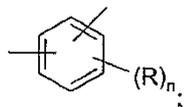


25 donde:

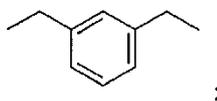
- A es un grupo de conexión divalente seleccionado del grupo que consiste en:
- alquilenilo C₄₋₂₀ de cadena lineal o ramificada;
 - 30 alqueniлено C₄₋₂₀ de cadena lineal o ramificada;
 - alquinileno C₄₋₂₀ de cadena lineal o ramificada; y
 - Z-Y-W-Y-Z-;
 - cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
 - 35 alquilenilo C₂₋₂₀ de cadena lineal o ramificada;
 - alqueniлено C₄₋₂₀ de cadena lineal o ramificada; y
 - alquinileno C₄₋₂₀ de cadena lineal o ramificada;
 - cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente interrumpido por -O-, -N(R₅₃₁)- o -S(O)₂-;
 - cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
 - 40 un enlace;
 - N(R₅₃₁)C(O)-;
 - C(O)N(R₅₃₁)-;
 - N(R₅₃₁)C(O)N(R₅₃₁)-;
 - N(R₅₃₁)S(O)₂-;
 - S(O)₂N(R₅₃₁)-;
 - 45 -OC(O)O-;
 - OC(O)-;
 - C(O)O-;
 - N(R₅₃₁)C(O)O-; y
 - OC(O)N(R₅₃₁)-;
 - 50 W se selecciona del grupo que consiste en:
 - alquilenilo C₂₋₂₀ de cadena lineal o ramificada;
 - alqueniлено C₂₋₂₀ de cadena lineal o ramificada;
 - alquinileno C₄₋₂₀ de cadena lineal o ramificada;

perfluoroalquileo C₂₋₂₀ de cadena lineal o ramificada;
 alquilen C₁₋₄-O-alquilen C₁₋₄;
 -C(O)-;
 -S(O)₂-;
 -OC(O)O-;
 -N(R₅₃₁)C(O)N(R₅₃₁)-;

5



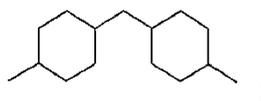
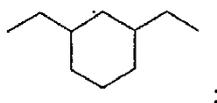
10



15

1,5-naftileno;
 2,6-piridinileno;
 1,2-ciclohexileno;
 1,3-ciclohexileno;
 1,4-ciclohexileno;
 trans-1,4-ciclohexileno;

20



25

y
 trans-5-norbornen-2,3-diilo;
 donde n es 0-4; cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y halógeno; y Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -CH₂- y -O-; R₂₃₁ se selecciona del grupo que consiste en:

30

-hidrógeno;
 -alquilo;
 -alqueno;
 -arilo;
 -arilo sustituido;
 -heteroarilo;
 -heteroarilo sustituido;
 -alquil-X-alquilo;
 -alquil-X-arilo;
 -alquil-X-alqueno; y

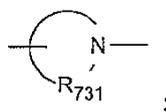
35

40

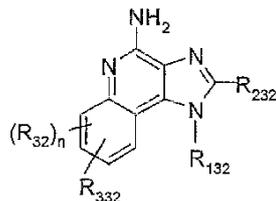
-alquilo o alqueno sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:
 -OH;
 -halógeno;
 -N(R₆₃₁)₂;
 -C(O)-N(R₆₃₁)₂;
 -C(S)-N(R₆₃₁)₂;
 -S(O)₂-N(R₆₃₁)₂;

45

- 5
 -N(R₆₃₁)-C(O)-alquilo C₁₋₁₀;
 -N(R₆₃₁)-C(S)-alquilo C₁₋₁₀;
 -N(R₆₃₁)-S(O)₂-alquilo C₁₋₁₀;
 -C(O)-alquilo C₁₋₁₀;
 -C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀;
 -N₃;
 -arilo;
 -arilo sustituido;
 10 -heteroarilo;
 -heteroarilo sustituido;
 -heterociclilo;
 -heterociclilo sustituido;
 -C(O)-arilo;
 -C(O)-(arilo sustituido);
 15 -C(O)-heteroarilo; y
 -C(O)-(heteroarilo sustituido);
 R₃₃₁ y R₄₃₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:
 -hidrógeno;
 -halógeno;
 20 -alquilo;
 -alqueno;
 -X-alquilo; y
 -N(R₆₃₁)₂;
 o cuando se toman juntos, R₃₃₁ y R₄₃₁ forman un anillo arilo o heteroarilo fusionado que está sin sustituir o sustituido
 25 por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:
 -halógeno;
 -alquilo;
 -alqueno;
 -X-alquilo; y
 30 -N(R₆₃₁)₂;
 o cuando se toman juntos, R₃₃₁ y R₄₃₁ forman un anillo saturado de 5 a 7 miembros fusionado, que contiene de 0 a 2
 heteroátomos y está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:
 -halógeno;
 -alquilo;
 35 -alqueno;
 -X-alquilo; y
 -N(R₆₃₁)₂;
 cada R₅₃₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
 hidrógeno;
 40 alquilo C₁₋₆;
 cicloalquilo C₃₋₇; y
 bencilo; o
 cuando Y es N(R₅₃₁)C(O)-, -C(O)N(R₅₃₁)-, -N(R₅₃₁)C(O)N(R₅₃₁)-, -N(R₅₃₁)S(O)₂, -S(O)₂N(R₅₃₁)-, -
 45 N(R₅₃₁)C(O)O- o -OC(O)N(R₅₃₁)- y el nitrógeno del grupo N(R₅₃₁) está unido a Z, entonces R₅₃₁ puede
 unirse con Z para formar un anillo que tiene la estructura



- 50 cada R₆₃₁ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀;
 R₇₃₁ es alqueno C₃₋₈; y
 X es -O- o -S-;
 con la condición de que si W es -C(O)-, -S(O)₂-, -OC(O)O- o -N(R₅₃₁)C(O)N(R₅₃₁)-, entonces cada Y es un enlace;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
 55 Los compuestos MRI desvelados se puede elegir de entre las 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-aminas sustituidas con
 arilo o heteroarilo en la posición 6, 7, 8 o 9 de la Fórmula (XXXII) siguiente:

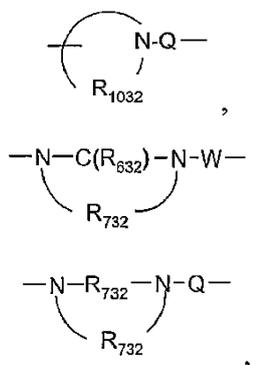


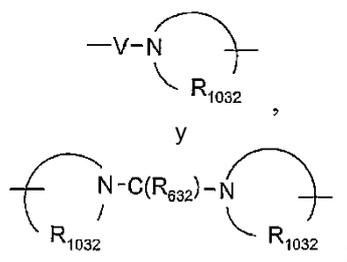
XXXII

donde:

- 5 R_{332} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxilo y trifluorometilo;
 n es 0 o 1;
 R_{132} y R_{232} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y sustituyentes no interferentes;
 R_{332} se selecciona del grupo que consiste en:
10 -Z-Ar,
-Z-Ar'-Y- R_{432} ,
-Z-Ar'-X-Y- R_{432} ,
-Z-Ar'- R_{532} y
-Z-Ar'-X- R_{532} ;
15 Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo que pueden estar ambos sin sustituir o pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alcoxi, metileno, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heterociclilo, heterociclilalquilo, amino, alquilamino y dialquilamino;
20 Ar' se selecciona del grupo que consiste en arileno y heteroarileno que pueden estar ambos sin sustituir o pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heterociclilo, heterociclilalquilo, amino, alquilamino y dialquilamino;
25 X se selecciona del grupo que consiste en alqueno, alqueno, alqueno, arileno, heteroarileno y heterociclileno donde los grupos alqueno, alqueno y alqueno pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados con arileno, heteroarileno o heterociclileno, y opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O-;
Y se selecciona del grupo que consiste en:
30 -S(O)₀₋₂-,
-S(O)₂-N(R_{632})-,
-C(R_{632})-,
-C(R_{632})-O-,
-O-C(R_{632})-,
-O-C(O)-O-,
35 -N(R_{632})-Q-,
-C(R_{632})-N(R_{632})-,
-O-C(R_{632})-N(R_{632})-,
-C(R_{632})-N(OR₉₃₂)-,

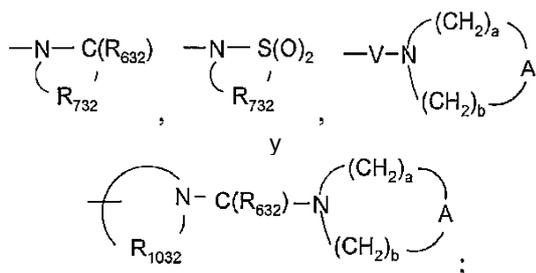
40





5 Z se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquilenilo, alquenileno y alquinileno;
 R₄₃₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo,
 ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo
 10 y heterociclilo donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo,
 alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo
 pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del
 grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo,
 15 mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo,
 amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi y, en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo y
 heterociclilo, oxo;

R₅₃₂ se selecciona del grupo que consiste en:



20 cada R₆₃₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en =O y =S;
 cada R₇₃₂ es independientemente alquilenilo C₂₋₇;
 cada R₈₃₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilenilo
 25 y arilalquilenilo;
 R₉₃₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; cada R₁₀₃₂ es independientemente
 alquilenilo C₃₋₈;
 A se selecciona del grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -S(O)₀₋₂-, -CH₂- y -N(R₄₃₂)-,
 Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆₃₂)-, -C(R₆₃₂)-C(R₆₃₂), -S(O)₂-, -C(R₆₃₂)-
 30 N(R₈₃₂)-W-, -S(O)₂-N(R₈₃₂)-, -C(R₆₃₂)-O- y -C(R₆₃₂)-N(OR₉₃₂)-;
 V se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆₃₂)-, -O-C(R₆₃₂)-, -N(R₈₃₂)-C(R₆₃₂)- y -S(O)₂-;
 W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-; y
 a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b sea ≤ 7; y sales
 35 farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los sustituyentes R₁₃₂ no interferentes ilustrativos incluyen:

- R₄₃₂,
- X-R₄₃₂,
- X-Y-R₄₃₂,
- 40 -X-Y-X-Y-R₄₃₂ y
- X-R₅₃₂;

donde:

45 cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilenilo, alquenileno, alquinileno,
 arileno, heteroarileno y heterociclileno donde los grupos alquilenilo, alquenileno y alquinileno pueden estar
 opcionalmente interrumpidos o terminados con arileno, heteroarileno o heterociclileno, y opcionalmente
 interrumpidos por uno o más grupos -O-;
 cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

y arilalquilenilo;

cada R_{932} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

cada R_{1032} es independientemente alquileo C_{3-8} ;

A se selecciona del grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -S(O)₀₋₂-, -CH₂- y -N(R₄₃₂)-;

5 cada Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆₃₂)-, -C(R₆₃₂)-C(R₆₃₂), -S(O)₂-, -C(R₆₃₂)-N(R₈₃₂)-W-, -S(O)₂-N(R₈₃₂)-, -C(R₆₃₂)-O- y -C(R₆₃₂)-N(OR₉₃₂)-;

cada V se selecciona independientemente del grupo que consiste en -C(R₆₃₂)-, -O-C(R₆₃₂)-, -N(R₈₃₂)-C(R₆₃₂)- y -S(O)₂-;

cada W se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-; y

10 a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b sea ≤ 7;

Los ejemplos de sustituyentes R_{232} no interferentes ilustrativos incluyen:

-R₄₃₂,

-X-R₄₃₂,

15 -X-Y-R₄₃₂ y

-X-R₅₃₂;

donde:

X se selecciona del grupo que consiste en alquileo, alquilenilo, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno donde los grupos alquileo, alquilenilo y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados con arileno, heteroarileno o heterociclileno, y opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O-;

20 Y se selecciona del grupo que consiste en:

-S(O)₀₋₂-,

-S(O)₂-N(R₈₃₂)-,

25 -C(R₆₃₂)-,

-C(R₆₃₂)-O-,

-O-C(R₆₃₂)-,

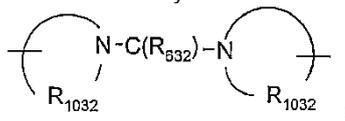
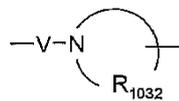
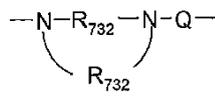
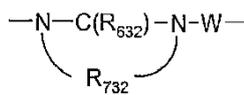
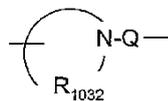
-O-C(O)-O-,

30 -N(R₈₃₂)-Q-,

-C(R₆₃₂)-N(R₈₃₂)-,

-O-C(R₆₃₂)-N(R₈₃₂)-,

-C(R₆₃₂)-N(OR₉₃₂)-,



45 R_{432} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarileno

isoindolilo, triazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, benzoxazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, purinilo, quinazolinilo, pirazinilo, 1-oxidopiridilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, etc.

5 El término "heterociclilo" incluye anillos o sistemas de anillos no aromáticos que contienen al menos un heteroátomo en el anillo e incluyen todos los derivados totalmente saturados y parcialmente saturados de los grupos heteroarilo antes mencionados. Los grupos heterocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidropirano, quinuclidinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo y similares.

10 Los términos "arileno", "heteroarileno" y "heterociclieno" son las formas divalentes de los grupos "arilo", "heteroarilo" y "heterociclilo" definidos anteriormente. Del mismo modo, "arilenilo", "heteroarilenilo" y "heterociclieno" son las formas divalentes de los grupos "arilo", "heteroarilo" y "heterociclilo" definidos anteriormente. Por ejemplo, un grupo alquilarilenilo comprende un resto arileno al que está unido un grupo alquilo.

15 A menos que se especifique lo contrario, los grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo de Fórmulas IX-XXX pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, metilendioxo, etilendioxo, alquiltio, haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, ariltio, arilalcoxi, arilalquiltio, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, heteroarilalcoxi, heteroarilalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, heterocicloalquilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, haloalquilcarbonilo, haloalcoxycarbonilo, alquiltiocarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, ariltiocarbonilo, heteroariltiocarbonilo, alcaniloxi, alcaniltio, alcanilamino, ariloxi, ariltio, arilamino, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, arildiazinilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, arilalquilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilalquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilalquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, arilsulfonilamino, arilalquilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilalquilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilalquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilamino, alquenilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, arilalquilaminocarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, heteroarilalquilaminocarbonilamino y, en el caso de heterociclilo, oxo. Si cualquier otro grupo está identificado como que está "sustituido" o "opcionalmente sustituido", entonces esos grupos también pueden estar sustituidos por uno o más de los sustituyentes antes enumerados.

20 Los compuestos MRI y las sales de los mismos descritas en el presente documento incluyen cualquiera de sus formas farmacéuticamente aceptables, tales como isómeros (p. ej., diastereómeros y enantiómeros), solvatos, polimorfos y similares. En particular, si un compuesto es ópticamente activo, la invención incluye específicamente el uso de cada uno de los enantiómeros del compuesto, así como mezclas racémicas de los enantiómeros.

25 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas de la presente invención se preparan usando la forma de base libre del compuesto MRI.

30 En la presente invención, el MRI es una imidazonaftiridinamina. En otras realizaciones, el MRI es 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina.

35 La cantidad de un compuesto que será terapéuticamente efectiva en una situación específica dependerá de cuestiones tales como la actividad del compuesto concreto, el régimen de dosificación, el lugar de aplicación, la formulación concreta y la afección que se está tratando. Por lo tanto, generalmente no es práctico identificar cantidades de administración específicas en el presente documento; sin embargo, los expertos en la materia serán capaces de determinar cantidades terapéuticamente efectivas en función de las directrices proporcionadas en el presente documento, la información disponible en la técnica que concierne a estos compuestos y los ensayos rutinarios. La expresión "una cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad del compuesto suficiente para inducir un efecto terapéutico o profiláctico, tal como la inducción de citoquinas, la inhibición de la respuesta inmune de las células TH2, la actividad antiviral o antitumoral, la reducción o eliminación de la formación de cicatrices posquirúrgicas, la reducción o resolución de la queratosis actínica o lesiones previas a la queratosis actínica, la reducción de la recurrencia de la queratosis actínica, o la protección frente a neoplasias epidérmicas inducidas por la radiación UV, o como un adyuvante para vacunas terapéuticas o profilácticas, que incluyen las de ADN, células enteras, subunidades de proteína, virus atenuados y todas las demás vacunas en las que la formulación se puede aplicar antes, durante y/o después de la administración de la vacuna.

En general, la cantidad del compuesto MRI presente en una formulación tópica de la invención será una cantidad efectiva para tratar una afección a la que va dirigida, para evitar la recurrencia de la afección o para estimular la inmunidad frente a la afección. En ciertas realizaciones, la cantidad o concentración del compuesto MRI es de al menos el 0,0001 % en peso, tal como, por ejemplo, al menos el 0,001 %, al menos el 0,003 %, al menos el 0,005 %, al menos el 0,01 %, al menos el 0,03 %, al menos el 0,10 %, al menos el 0,20 %, al menos el 0,25 %, al menos el 0,27 %, al menos el 0,30 % y al menos el 1,0 %, en peso con respecto al peso total de la formulación. En otras realizaciones, la cantidad del compuesto MRI es como máximo el 10 % en peso, tal como, por ejemplo, como máximo el 5,0 %, como máximo el 3,0 %, como máximo el 1,0 %, como máximo el 0,5 %, como máximo el 0,4 %, como máximo el 0,35 %, como máximo el 0,33 % y como máximo el 0,3 %, en peso con respecto al peso total de la formulación.

Sistema conservante

La formulación incluye un sistema conservante. El sistema conservante incluye uno o más compuestos que inhiben el crecimiento microbiano (p. ej., el crecimiento de hongos y bacterias) en la formulación (por ejemplo, durante su fabricación y uso). El sistema conservante incluye al menos un compuesto conservante elegido de entre ácido sórbico, ésteres o sales del mismo, tales como, por ejemplo, sorbato de isopropilo, sorbato de calcio, sorbato de potasio, sorbato de sodio y sorbato de trietanolamonió. En las formulaciones de la presente invención se pueden usar combinaciones de estos. Tal y como se ha descrito en el presente documento, tales conservantes afectan negativamente a la estabilidad de las formulaciones.

De acuerdo con la presente invención, el conservante de ácido sórbico (es decir, ácido sórbico, ésteres o sales del mismo, o combinaciones de los mismos) está preferiblemente presente en una cantidad de al menos el 0,005 % en peso, más preferiblemente al menos el 0,01 % en peso, incluso más preferiblemente al menos el 0,02 % en peso, incluso más preferiblemente al menos el 0,05 % en peso e incluso más preferiblemente al menos el 0,08 % en peso, con respecto al peso total de la formulación. El conservante de ácido sórbico está preferiblemente presente en una formulación en una cantidad no superior al 1 % en peso, más preferiblemente no superior al 0,5 % en peso, incluso más preferiblemente no superior al 0,2 % en peso, incluso más preferiblemente no superior al 0,12 % en peso e incluso más preferiblemente, no superior al 0,10 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

En ciertas realizaciones, además del conservante de ácido sórbico, el sistema conservante generalmente incluirá al menos un compuesto conservante adicional (es decir, secundario), tal como, por ejemplo, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno y fenoxietanol. Se pueden incluir diversas combinaciones de estos compuestos en el sistema conservante. En algunas realizaciones de la invención, el compuesto conservante secundario es metilparabeno.

En algunas realizaciones de la invención, el compuesto conservante secundario está presente en una cantidad de al menos el 0,01 % en peso, tal como, por ejemplo, al menos el 0,02 %, al menos el 0,03 %, al menos el 0,04 % y al menos el 0,05 %, en peso con respecto al peso total de la formulación. En otras realizaciones de la invención, el compuesto conservante secundario está presente en una cantidad de como máximo el 0,5 % en peso, tal como, por ejemplo, como máximo el 0,4 %, como máximo el 0,3 % y como máximo el 0,2 %, en peso con respecto al peso total de la formulación.

El sistema conservante también puede incluir un solubilizante mejorador del conservante que mejora la solubilidad del conservante en la fase acuosa, los ejemplos de este incluyen dietilenglicol monoetil éter, propilenglicol y monolaurato de poli(etilenglicol)(4). En las formulaciones de la presente invención se pueden usar combinaciones de tales solubilizantes mejoradores.

En algunas realizaciones de la presente invención, el propilenglicol está presente en una cantidad de al menos el 1,0 % en peso, tal como, por ejemplo, al menos el 2,0 %, al menos el 3,0 %, al menos el 4,0 % y al menos el 5,0 %, en peso con respecto al peso total de la formulación. En otras realizaciones de la presente invención, el propilenglicol está presente en como máximo el 10,0 % en peso, tal como, por ejemplo, como máximo el 8,0 %, como máximo el 6,0 % y como máximo el 5,0 %, en peso con respecto al peso total de la formulación.

Antioxidantes

Sorprendentemente, se ha descubierto que el problema de la estabilidad de la combinación de MRI/conservante de ácido sórbico se puede abordar mediante la adición de uno o más antioxidantes. Los antioxidantes adecuados para su uso en el presente documento son aquellos que inhiben la autooxidación del conservante de ácido sórbico. En

particular, los antioxidantes que tienen funcionalidad de donador de un átomo de hidrógeno han demostrado una mejora muy superior a otros. Sin pretender ser restrictivos, se cree que los antioxidantes reaccionan con los productos intermedios de la autooxidación (habitualmente, radicales) del conservante de ácido sórbico para formar productos que no reaccionan con el MRI.

5 Los antioxidantes adecuados son aquellos que son farmacéuticamente aceptables y se describen en el documento International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, novena edición, volumen 4, 2002, y en la USP NF 2004: Farmacopea de Estados Unidos, 27ª revisión y en el Formulario Nacional, 22ª edición.

10 Los ejemplos de antioxidantes adecuados incluyen ácido ascórbico (enantiómeros D y/o L), palmitato de ascorbilo (enantiómeros D y/o L), hidroxianisol butilado (HAB), hidroxitolueno butilado (HTB), cisteína (enantiómeros D y/o L), gallato de propilo, formaldehído sulfoxilato de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, tocoferol, incluyendo todos sus estereoisómeros, y succinato de tocoferol-polietilenglicol 1000, incluyendo todos sus estereoisómeros.

15 Los antioxidantes preferidos son aquellos que contienen grupos funcionales donadores de átomo de hidrógeno. Los ejemplos de tales antioxidantes incluyen ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, HTB, HAB, cisteína, gallato de propilo, formaldehído sulfoxilato de sodio, tocoferol, incluyendo todos sus estereoisómeros, y succinato de tocoferol-polietilenglicol 1000, incluyendo todos sus estereoisómeros.

20 Los antioxidantes más preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo aromáticos con capacidad de donación de átomo de hidrógeno. Los ejemplos de tales antioxidantes incluyen HAB, HTB, gallato de propilo, tocoferol, incluyendo todos sus estereoisómeros, y succinato de tocoferol-polietilenglicol 1000, incluyendo todos sus estereoisómeros.

25 Los antioxidantes más preferidos son el HAB y HTB, que pueden usarse combinados.

De acuerdo con la presente invención, el antioxidante está preferiblemente presente en una formulación en una cantidad de al menos el 0,001 % en peso, más preferiblemente al menos el 0,005 % en peso, incluso más preferiblemente al menos el 0,008 % en peso e incluso más preferiblemente al menos el 0,01 % en peso, con respecto al peso total de la formulación. El antioxidante está preferiblemente presente en una formulación en una cantidad no superior al 0,3 % en peso, más preferiblemente no superior al 0,2 % en peso, e incluso más preferiblemente no superior al 0,012 % en peso, e incluso más preferiblemente no superior al 0,1 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

30 De acuerdo con la presente invención, la proporción en peso de conservante de ácido sórbico (es decir, ácido sórbico/éster/sal) a antioxidante es preferiblemente al menos 1:20, más preferiblemente al menos 1:1 e incluso más preferiblemente al menos 5:1. La proporción en peso de ácido sórbico a antioxidante es preferiblemente no superior a 1000:1, más preferiblemente no superior a 20:1 e incluso más preferiblemente no superior a 10:1.

40 Agentes quelantes

En ciertas realizaciones de la presente invención, la formulación también puede incluir al menos un agente quelante. El agente quelante sirve para estabilizar el o los antioxidantes presentes en la formulación.

45 Los agentes quelantes son compuestos que forman complejos con iones metálicos. Los agentes quelantes adecuados son aquellos que son farmacéuticamente aceptables y se describen en el documento International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, novena edición, volumen 4, 2002.

50 Los agentes quelantes adecuados incluyen ácido etilendiaminotetracético (EDTA) y ácido cítrico, hidratos de los mismos, sales de los mismos e hidratos de las sales de los mismos. Los ejemplos de tales agentes quelantes incluyen sal disódica del ácido etilendiaminotetracético, sal disódica del ácido etilendiaminotetracético dihidratada y ácido cítrico monohidratado. Si se desea, se pueden usar diversas combinaciones de agentes quelantes.

55 De acuerdo con la presente invención, si está incluido, el agente quelante está preferiblemente presente en una formulación en una cantidad de al menos el 0,001 % en peso, más preferiblemente al menos el 0,005 % en peso, incluso más preferiblemente al menos el 0,01 % en peso e incluso más preferiblemente al menos el 0,05 % en peso, con respecto al peso total de la formulación. El agente quelante está presente en una formulación preferiblemente en una cantidad no superior al 0,2 % en peso, y más preferiblemente no superior al 0,1 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

60

De acuerdo con la presente invención, si está incluido, la proporción en peso de antioxidante a agente quelante es preferiblemente al menos 1:200, más preferiblemente al menos 1:10 e incluso más preferiblemente al menos 1:5. La proporción en peso de antioxidante a agente quelante es preferiblemente no superior a 300:1, más preferiblemente no superior a 10:1 e incluso más preferiblemente no superior a 2:1.

5

Ácidos grasos

Las formulaciones tópicas de la invención pueden incluir además un ácido graso. Tal y como se usa en el presente documento, el término "ácido graso" significa un ácido carboxílico, saturado o insaturado, que tiene de 6 a 28 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, de 10 a 22 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de tales ácidos grasos incluyen ácido isoesteárico, ácido oleico y ácidos carboxílicos de cadena lineal o ramificada de 6 a 18 átomos de carbono.

10

El ácido graso puede estar presente en la formulación en una cantidad suficiente para solubilizar el compuesto MRI. En ciertas realizaciones, la cantidad del ácido graso es de al menos el 0,05 % en peso, al menos el 1,0 % en peso, al menos el 3,0 % en peso, al menos el 5,0 % en peso, al menos el 6,0 % en peso, al menos el 7,0 % en peso, al menos el 10 % en peso, al menos el 15 % en peso o al menos el 25 % en peso, con respecto al peso total de la formulación. En ciertas realizaciones, la cantidad del ácido graso es como máximo el 40 % en peso, como máximo el 30 % en peso, como máximo el 15 % en peso, como máximo el 10 % en peso o como máximo el 8,0 % en peso con respecto al peso total de la formulación. El componente ácido graso de la formulación puede comprender uno o más ácidos grasos.

15

20

Componente hidrofóbico

Las formulaciones tópicas de la invención pueden incluir además al menos un componente aprótico e hidrofóbico miscible con el ácido graso y que comprende un grupo hidrocarbilo de 7 o más átomos de carbono. Por "hidrofóbico" se entiende que el componente es esencialmente insoluble en agua, es decir, inmisible con agua e incapaz de formar una micela en agua, y no contiene grupos polioxietileno o sal ácida. Preferiblemente, el componente aprótico e hidrofóbico tiene un equilibrio hidrofílico-lipofílico (EHL) de menos de 2. El EHL de un componente se puede determinar tal y como se describe en, por ejemplo, Attwood, D., Florence, A. T. Surfactant Systems: Their Chemistry, Pharmacy, and Biology; Nueva York: Chapman & Hall, 471-473, 1983. Por "aprótico" se entiende que el componente no puede donar un protón al MRI y no contiene grupos tales como los grupos carboxilo, hidroxilo, amino primario y secundario, amido primario y secundario o amonio cuaternario. Preferiblemente, este componente tiene un pKa de al menos 14,2 y sustancialmente no solubiliza o forma un complejo tal como un par o complejo ácido-base o un complejo puente de hidrógeno con el compuesto MRI. Por "sustancialmente no" se entiende que la proporción de la solubilidad del compuesto MRI en el componente aprótico e hidrofílico a la solubilidad en ácido isoesteárico es inferior a 1:40.

25

30

35

Las formulaciones destinadas a uso dérmico o tópico habitualmente tienen cantidades de una fase aceite y un componente aprótico e hidrofóbico suficientes para proporcionar cualidades deseables tales como capacidad de extensión y tacto.

40

Los ejemplos de componentes apróticos e hidrofóbicos útiles incluyen, pero no se limitan a, ésteres de ácidos grasos, por ejemplo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, dilinoleato dímero de isopropilo; triglicéridos de cadena media (p. ej., de 8 a 14 átomos de carbono), por ejemplo, triglicérido caprílico/cáprico; ésteres cetílicos; hidrocarburos de 8 o más átomos de carbono, por ejemplo, aceite mineral ligero, petrolato blanco; y ceras, por ejemplo, cera de abeja. En algunas realizaciones, el componente aprótico e hidrofóbico se elige de entre uno o más de miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, triglicérido caprílico/cáprico y dilinoleato dímero de diisopropilo. Si se desea, se pueden usar diversas combinaciones de tales componentes apróticos e hidrofóbicos.

45

50

En ciertas realizaciones, la cantidad del componente aprótico e hidrofóbico es de al menos el 1,0 % en peso, al menos el 3,0 % en peso, al menos el 3,5 % en peso, al menos el 4,0 % en peso, al menos el 4,5 % en peso, al menos el 5,0 % en peso o al menos el 10 % en peso, con respecto al peso total de la formulación. En ciertas realizaciones, la cantidad del componente aprótico e hidrofóbico es como máximo el 30 % en peso, como máximo el 15 % en peso, como máximo el 10 % en peso o como máximo el 5,0 % en peso con respecto al peso total de la formulación.

55

La proporción en peso del componente aprótico e hidrofóbico al ácido graso puede ser de 0,025:1 a 600:1, por ejemplo, de 0,5:1 a 50:1 y de 2:1 a 30:1. La cantidad combinada (porcentaje en peso del peso total de la formulación tópica) del componente aprótico e hidrofóbico y el ácido graso puede ser del 2 % al 50 % en peso, por ejemplo, de 2

60

% al 30 %, del 5 % al 30 %, del 5 % al 20 % y del 10 % al 20 %.

Agente mejorador de la viscosidad

5 Las formulaciones de la presente invención también pueden comprender un agente mejorador de la viscosidad. Cuando el agua es la fase continua, el agente mejorador de la viscosidad será un agente mejorador de la viscosidad hidrofílico. Los ejemplos de mejoradores de la viscosidad hidrofílicos adecuados incluyen éteres de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa; gomas de polisacáridos tales como la goma xantana; y homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico entrecruzado con alil sucrosa o alil pentaeritriol tales como los polímeros designados como carbómeros en la Farmacopea de Estados Unidos. Los carbómeros adecuados incluyen, por ejemplo, los comercializados como CARBOPOL 934P, CARBOPOL 971P, CARBOPOL 940, CARBOPOL 974P, CARBOPOL 980 y PEMULEN TR-1 (Monografía de la Farmacopea de Estados Unidos/Formulario Nacional; Carbómero 1342), todos ellos comercializados por Noveon, Cleveland, Ohio. En una realización de la presente invención, el agente mejorador de la viscosidad se elige de entre 10 15 CARBOPOL 974P y 980.

En ciertas realizaciones, la cantidad del agente mejorador de la viscosidad, cuando se usa, es de al menos el 0,1 % en peso, al menos el 0,2 % en peso, al menos el 0,5 % en peso, al menos el 0,6 % en peso, al menos el 0,7 % en peso, al menos el 0,9 % en peso o al menos el 1,0 % en peso, con respecto al peso total de la formulación. En 20 ciertas realizaciones, la cantidad del agente mejorador de la viscosidad, cuando se usa, es como máximo el 10 % en peso, como máximo el 5,0 % en peso, como máximo el 3,0 % en peso, como máximo el 2,0 % en peso o como máximo el 1,5 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

Emulsionante

25 Las formulaciones de la invención pueden comprender además un emulsionante. Los emulsionantes adecuados incluyen tensioactivos no iónicos tales como, por ejemplo, polisorbato 60, monoestearato de sorbitano, oleato de poliglicerilo-4, polioxietileno(4) lauril éter, etc. En ciertas realizaciones, el emulsionante se elige de entre poloxámeros (p. ej., PLURONIC F68, también conocido como POLOXÁMERO 188, un poli(etilenglicol)-bloque-poli(propilenglicol)-bloque-poli(etilenglicol), comercializado por BASF, Ludwigshafen, Alemania) y trioleato de sorbitano (p. ej., SPAN 85 comercializado por Uniqema, New Castle, DE).

Si está incluido, el emulsionante está generalmente presente en una cantidad del 0,1 % al 10 % en peso del peso total de la formulación, por ejemplo, del 0,5 % al 5,0 % en peso y del 0,75 % al 3,5 % en peso. En ciertas 35 realizaciones, la cantidad del emulsionante, si se usa, está presente en una cantidad de al menos el 0,1 % en peso, al menos el 0,5 % en peso, al menos el 0,75 % en peso, al menos el 1,0 % en peso, al menos el 2,5 % en peso, al menos el 3,5 % en peso o al menos el 5,0 % en peso, con respecto al peso total de la formulación. En ciertas realizaciones, la cantidad del emulsionante, si se usa, está presente en una cantidad es como máximo el 10 % en peso, como máximo el 5,0 % en peso o como máximo el 3,5 % en peso, con respecto al peso total de la formulación. 40

Ajustador de pH

Las formulaciones de la presente invención pueden además incluir al menos un ajustador de pH. Los ajustadores de pH adecuados incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas tales como, por ejemplo, KOH y NaOH (p. ej., 45 formulaciones acuosas). El pH de las formulaciones tópicas de la presente invención generalmente varía de 3,5 a 7,0. En una realización, el pH de las formulaciones tópicas de la presente invención puede variar de 4,0 a 6,0, preferiblemente 5,0.

Formulaciones ilustrativas

50 Las formulaciones preferidas de la presente invención son como se indica a continuación. Habitualmente, el agua usada es agua purificada.

En una realización de la presente invención, una formulación tópica incluye:
55 del 0,001 % en peso al 5,0 % en peso de una imidazonaftiridinamina (preferiblemente, 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina);
del 0,02 % en peso al 0,2 % en peso de un conservante de ácido sórbico seleccionado del grupo que consiste en ácido sórbico, ésteres del mismo, sales del mismo y combinaciones de los mismos;
del 0 al 10,0 % en peso de propilenglicol;
60 del 0,05 % en peso al 0,2 % en peso de metilparabeno;

del 0,001 % en peso al 0,2 % en peso de hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado o combinaciones de los mismos;

del 0 al 0,1 % en peso de ácido etilenodiaminotetracético, un hidrato del mismo, una sal del mismo, un hidrato de una sal del mismo o combinaciones de los mismos;

5 del 1 % en peso al 30 % en peso de ácido isoesteárico;

del 1 % en peso al 15 % en peso de un triglicérido de cadena media;

del 0,2 % en peso al 2,0 % en peso de un carbómero;

del 0,1 % en peso al 6,0 % en peso de un poloxámero; y agua;

10 donde la formulación tiene un pH de 4,0 a 6,0 y los porcentajes en peso son con respecto al peso total de la formulación.

En una realización, una formulación tópica incluye:

el 0,3 % en peso de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina;

el 0,15 % en peso de ácido sórbico;

15 el 5,0 % en peso de propilenglicol;

el 0,2 % en peso de metilparabeno;

el 0,1 % en peso de hidroxianisol butilado;

el 0,05 % en peso de sal sódica del ácido etilenodiaminotetracético dihidratada;

20 el 7,0 % en peso de ácido isoesteárico;

el 4,0 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico;

el 1,0 % en peso de un carbómero;

el 3,5 % en peso de un poloxámero;

el 0,8 % en peso de una solución acuosa de NaOH al 20 % en peso en agua; y

el 77,9 % en peso de agua;

25 donde los porcentajes en peso son con respecto al peso total de la formulación.

En una realización, una formulación tópica incluye:

el 0,30 % en peso de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina;

el 0,10 % en peso de ácido sórbico;

30 el 5,00 % en peso de propilenglicol;

el 0,20 % en peso de metilparabeno;

el 0,01 % en peso de hidroxianisol butilado;

el 0,05 % en peso de sal sódica del ácido etilenodiaminotetracético dihidratada;

35 el 7,00 % en peso de ácido isoesteárico;

el 4,00 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico;

el 1,00 % en peso de un carbómero;

el 3,50 % en peso de un poloxámero;

el 0,80 % en peso de una solución acuosa de NaOH al 20 % en peso en agua; y

el 78,04 % en peso de agua;

40 donde los porcentajes en peso son con respecto al peso total de la formulación.

En una realización, una formulación tópica incluye:

el 0,3 % en peso de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina;

el 0,1 % en peso de ácido sórbico;

45 el 5,0 % en peso de propilenglicol;

el 0,2 % en peso de metilparabeno;

el 0,01 % en peso de hidroxianisol butilado;

el 0,05 % en peso de sal sódica del ácido etilenodiaminotetracético dihidratada;

50 el 7,0 % en peso de ácido isoesteárico;

el 4,0 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico;

el 1,0 % en peso de un carbómero;

el 3,5 % en peso de un poloxámero;

el 0,8 % en peso de una solución acuosa de NaOH al 20 % en peso en agua; y

el 78,0 % en peso de agua;

55 donde los porcentajes en peso son con respecto al peso total de la formulación.

En una realización, una formulación tópica incluye:

el 0,03 % en peso de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina;

el 0,15 % en peso de ácido sórbico;

60 el 5,0 % en peso de propilenglicol;

- 5 el 0,2 % en peso de metilparabeno;
 el 0,1 % en peso de hidroxianisol butilado;
 el 0,05 % en peso de sal sódica del ácido etilenodiaminotetracético dihidratada;
 el 5,0 % en peso de ácido isoesteárico;
 el 4,0 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico;
 el 1,0 % en peso de un carbómero;
 el 3,5 % en peso de un poloxámero;
 el 0,8 % en peso de una solución acuosa de NaOH al 20 % en peso en agua; y
 el 80,17 % en peso de agua;
- 10 donde los porcentajes en peso son con respecto al peso total de la formulación.

- En una realización, una formulación tópica incluye:
- 15 el 0,1 % en peso de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina;
 el 0,15 % en peso de ácido sórbico;
 el 5,0 % en peso de propilenglicol;
 el 0,2 % en peso de metilparabeno;
 el 0,1 % en peso de hidroxianisol butilado;
 el 0,05 % en peso de sal sódica del ácido etilenodiaminotetracético dihidratada;
 el 5,0 % en peso de ácido isoesteárico;
 20 el 4,0 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico;
 el 1,0 % en peso de un carbómero;
 el 3,5 % en peso de un poloxámero;
 el 0,8 % en peso de una solución acuosa de NaOH al 20 % en peso en agua; y
 el 80,1 % en peso de agua;
- 25 donde los porcentajes en peso son con respecto al peso total de la formulación.

Métodos de aplicación

- 30 Las formulaciones de acuerdo con la presente invención se pueden aplicar en cualquier ubicación adecuada, por ejemplo, tópicamente a superficies dérmicas y/o mucosas, o internamente a una ubicación concreta de un tejido. En el caso de la aplicación dérmica, por ejemplo, dependiendo de la concentración del compuesto MRI, la composición de la formulación y la superficie dérmica, el efecto terapéutico del compuesto MRI puede ampliarse solo a las capas superficiales de la superficie dérmica o a tejidos por debajo de la superficie dérmica. Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de una afección asociada a la dermis y/o las mucosas que comprende aplicar a la piel una de las formulaciones siguientes. Tal y como se usa en el presente documento, "una afección asociada a la dermis y/o las mucosas" significa una afección inflamatoria, infecciosa, neoplásica u otra afección que implica una superficie dérmica y/o mucosa o que está lo suficientemente próxima a una superficie dérmica y/o mucosa como para ser afectada por un agente terapéutico aplicado tópicamente a la superficie. Los ejemplos de una afección asociada a la dermis y/o las mucosas incluyen verrugas, dermatitis atópica, cicatrices posquirúrgicas, lesiones causadas por un virus del herpes y neoplasias epidérmicas, tales como, por ejemplo, queratosis actínica, lesiones previas a la queratosis actínica, melanomas malignos, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas.

- 45 En una realización, las formulaciones se pueden aplicar a la superficie de la piel para el tratamiento de la queratosis actínica (QA). Las queratosis actínicas son lesiones premalignas que se considera biológicamente que son o carcinoma in situ o neoplasia intraepidérmica escamosa. La QA es el tumor epidérmico más frecuente y es inducida por la radiación ultravioleta (UV), habitualmente de la luz solar. Debido a su naturaleza precancerosa, la QA se puede considerar la manifestación más importante de las lesiones cutáneas inducidas por el sol.

- 50 En algunas realizaciones, las formulaciones antes descritas son particularmente ventajosas para su aplicación dérmica y/o mucosa durante un periodo de tiempo suficiente para obtener un efecto terapéutico deseado sin absorción sistémica no deseada del compuesto MRI.

- 55 La cantidad exacta de formulación efectiva para tratar una afección asociada a la dermis y/o las mucosas variará en función de factores conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, el compuesto MRI concreto, la formulación concreta, el régimen de dosificación previsto, la afección concreta que se está tratando, el estado del sistema inmune del sujeto (p. ej., suprimido, comprometido, estimulado) y la especie a la que se está administrando la formulación. En algunas realizaciones, la cantidad de formulación es una cantidad suficiente para entregar una dosis de aproximadamente 0,02 mg a aproximadamente 15 mg de compuesto MRI. En otras realizaciones, la cantidad de formulación es una cantidad suficiente para entregar una dosis de aproximadamente 0,2 mg a
- 60

aproximadamente 2,5 mg de compuesto MRI. En otras realizaciones, la cantidad de formulación es una cantidad suficiente para entregar una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1,7 mg de compuesto MRI. En una realización concreta, se entrega una dosis de 0,75 mg de compuesto MRI. En una realización concreta, se entrega una dosis de 1,5 mg de compuesto MRI.

5 El régimen de dosificación variará al menos en parte en muchos factores conocidos en la técnica que incluyen, pero que no se limitan a, el compuesto MRI concreto, la formulación concreta, la cantidad de formulación que se está administrando, la afección concreta que se está tratando, el estado del sistema inmune del sujeto (p. ej., suprimido, comprometido, estimulado) y la especie a la que se está administrando la formulación. En algunas realizaciones, la formulación se administra al menos una vez a la semana, al menos dos veces a la semana o al menos tres veces a la semana. En otras realizaciones, la formulación se administra como máximo siete veces a la semana, como máximo seis veces a la semana, como máximo cinco veces a la semana o como máximo cuatro veces a la semana. En algunas realizaciones, la formulación se administra durante al menos dos semanas, durante al menos cuatro semanas, durante al menos seis semanas o durante al menos ocho semanas. En otras realizaciones, la formulación se administra durante como máximo dieciséis semanas, durante como máximo doce semanas o durante como máximo ocho semanas. En algunas realizaciones, se administran de aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg de formulación dos veces a la semana durante ocho semanas. En una realización concreta, se administran aproximadamente 250 mg de la formulación descrita en el Ejemplo 22, que se presenta más adelante, dos veces a la semana durante ocho semanas. En otra realización concreta, se administran aproximadamente 500 mg de la formulación descrita en el Ejemplo 22, que se presenta más adelante, dos veces a la semana durante ocho semanas.

EJEMPLOS

25 Los Ejemplos siguientes se proporcionan para describir adicionalmente diversas formulaciones de MRI y métodos de acuerdo con la invención. Los ejemplos, sin embargo, no pretenden limitar las formulaciones y los métodos dentro del alcance de la invención.

MÉTODOS DE ENSAYO

30 Método de ensayo 1 - Contenido de compuesto MRI 1 y contenido de ácido sórbico

35 Se usó un método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa con elución en gradiente para determinar la cantidad de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina (Compuesto MRI 1) y ácido sórbico en formulaciones en crema.

40 Parámetros de HPLC: Columna analítica: ZORBAX RX-C8, partículas de 5,0 micras, 150 x 4,6 mm (comercializada por Agilent Technologies, Wilmington, Delaware, EE. UU.); Temperatura de la columna: 30 °C; Detector: UV a 254 nm; Velocidad de flujo: 1,0 mL/min; Volumen de inyección: 25 µL; Fase móvil A: solución acuosa al 62 % (0,2 % de 1-octanosulfonato de sodio, 0,2 % de trietilamina, 0,2 % de ácido fosfórico al 85 %), 21 % de acetonitrilo, 17 % de metanol; Fase móvil B: solución acuosa al 20 % (0,2 % de 1-octanosulfonato de sodio, 0,2 % de trietilamina, 0,2 % de ácido fosfórico al 85 %), 42 % de acetonitrilo, 38 % de metanol; Tiempo de adquisición de datos: 23 minutos; Tiempo de ejecución de la HPLC: aproximadamente 30 minutos.

45 Programa de gradiente: 0 minutos: 100 % de fase móvil A, 0 % de fase móvil B; 2,5 minutos: 100 % de fase móvil A, 0 % de fase móvil B; 10 minutos: 49 % de fase móvil A, 51 % de fase móvil B; 14 minutos: 49 % de fase móvil A, 51 % de fase móvil B; 20 minutos: 0 % de fase móvil A, 100 % de fase móvil B; 23 minutos: 0 % de fase móvil A, 100 % de fase móvil B; 25 minutos: 100 % de fase móvil A, 0 % de fase móvil B; 30 minutos: 100 % de fase móvil A, 0 % de fase móvil B.

50 Solución de muestra del Compuesto MRI 1: Se pesó con exactitud una parte de la formulación en crema (1000 mg para cremas que contenían el 0,01, 0,03, 0,05 y 0,1 % de MRI y 250 mg para cremas que contenían el 0,3, 0,6 y 1,0 % de MRI) en un matraz aforado (50 mL para las muestras de 1000 mg y 100 mL para las muestras de 250 mg). Se añadieron aproximadamente 40 mL de diluyente (preparado combinando 200 partes de acetonitrilo, 790 partes de agua y 10 partes de ácido fosfórico, todas las partes en volumen) al matraz de 50 mL u 80 mL al matraz de 100 mL. El matraz se sometió a sonicación con agitación ocasional durante 20 minutos o hasta que la crema se dispersó por completo. Se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó hasta el volumen con diluyente. Una parte de la solución se filtró usando una jeringa equipada con un filtro de PTFE de 0,2 micras para proporcionar la solución de muestra.

60

Solución de muestra de ácido sórbico: Se pesó con exactitud una parte de 250 mg de crema en un matraz aforado de 100 mL. Se añadieron aproximadamente 80 mL de diluyente (preparado combinando 200 partes de acetonitrilo, 790 partes de agua y 10 partes de ácido fosfórico, todas las partes en volumen) al matraz. El matraz se sometió a sonicación con agitación ocasional durante 20 minutos o hasta que la crema se dispersó por completó. Se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó hasta el volumen con diluyente. Una parte de la solución se filtró usando una jeringa equipada con un filtro de PTFE de 0,2 micras para proporcionar la solución de muestra.

Método de ensayo 2 - Contenido de HAB

Se usó un método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa con elución en gradiente para determinar la cantidad de HAB en las formulaciones en crema que contenían el Compuesto MRI 1.

Parámetros de HPLC: Columna analítica: ZORBAX Bonus RP, partículas de 3,5 micras, 150 x 3,0 mm; Temperatura de la columna: 40 °C; Detector: UV a 290 nm; Velocidad de flujo: 0,5 mL/min; Volumen de inyección: 20 µL; Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua; Fase móvil B: 0,05 % de ácido fórmico en acetonitrilo; Tiempo de adquisición de datos: 12 minutos; Tiempo de ejecución de la HPLC: aproximadamente 20 minutos.

Programa de gradiente: 0 minutos: 60 % de fase móvil A, 40 % de fase móvil B; 10 minutos: 5 % de fase móvil A, 95 % de fase móvil B; 12 minutos: 5 % de fase móvil A, 95 % de fase móvil B; 13 minutos: 60 % de fase móvil A, 40 % de fase móvil B; 20 minutos: 60 % de fase móvil A, 40 % de fase móvil B.

Solución de muestra: Se pesó con exactitud una parte (aproximadamente 1000 mg) de la formulación en crema en un matraz aforado de 100 mL. Se añadieron aproximadamente 80 mL de diluyente (preparado combinando 600 partes de acetonitrilo, 400 partes de agua y 1 parte de ácido fórmico, todas las partes en volumen) y se sometió el matraz a sonicación con agitación ocasional durante 10 minutos o hasta que la crema se dispersó bien. Se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó hasta el volumen con diluyente. Una parte de la solución se filtró usando una jeringa equipada con un filtro de PTFE de 0,2 micras para proporcionar la solución de muestra.

Método de ensayo 3 - Contenido de compuesto MRI 1

Se usó un método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa con elución en gradiente para determinar la cantidad de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina (Compuesto MRI 1) en las formulaciones en crema usando HAB y HTB como antioxidantes.

Parámetros de HPLC: Columna analítica: ZORBAX Bonus RP, partículas de 3,5 micras, 150 x 4,6 mm (comercializada por Agilent Technologies, Wilmington, Delaware, EE. UU.); Temperatura de la columna: 35 °C; Detector: UV a 240 nm; Velocidad de flujo: 1,0 mL/min; Volumen de inyección: 30 µL; Fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua; Fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo; Tiempo de adquisición de datos: 25 minutos; Tiempo de ejecución de la HPLC: 35 minutos.

Programa de gradiente: 0 minutos: 80 % de fase móvil A, 20 % de fase móvil B; 5 minutos: 80 % de fase móvil A, 20 % de fase móvil B; 15 minutos: 75 % de fase móvil A, 25 % de fase móvil B; 25 minutos: 35 % de fase móvil A, 65 % de fase móvil B; 28 minutos: 10 % de fase móvil A, 90 % de fase móvil B; 29 minutos: 80 % de fase móvil A, 20 % de fase móvil B; 35 minutos: 80 % de fase móvil A, 20 % de fase móvil B.

Solución de muestra: Se pesó con exactitud una parte de la formulación en crema (2500 mg para cremas que contenían el 0,03 % de MRI; 1500 mg para cremas que contenían el 0,1 % de MRI y 500 mg para cremas que contenían el 0,3 % de MRI) en un matraz aforado (50 mL para las muestras que contenían el 0,03 % de MRI; 100 mL para las cremas que contenían el 0,1 o 0,3 % de MRI). Se añadieron aproximadamente 40 mL de diluyente (preparado combinando 200 partes de acetonitrilo, 790 partes de agua y 10 partes de ácido fosfórico, todas las partes en volumen) al matraz de 50 mL u 80 mL al matraz de 100 mL. El matraz se agitó o se sometió a agitación vorticial para desplazar toda la crema del cuello del matraz y, a continuación, se sometió a sonicación con agitación ocasional durante 10 minutos o hasta que la crema se dispersó completamente. Se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó hasta el volumen con diluyente. Una parte de la solución se filtró usando una jeringa equipada con un filtro de PTFE de 0,2 micras para proporcionar la solución de muestra.

Método de ensayo 4 - Contenido de ácido sórbico y HAB

Se usó un método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa con elución en gradiente para determinar la cantidad de ácido sórbico y HAB en las formulaciones en crema que contenían Compuesto MRI 1.

5 Parámetros de HPLC: Columna analítica: ZORBAX Bonus RP, partículas de 3,5 micras, 150 x 4,6 mm; Temperatura de la columna: 35 °C; Detector: UV a 285 nm; Velocidad de flujo: 1,0 mL/min; Volumen de inyección: 25 µL; Fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua; Fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo; Tiempo de adquisición de datos: 12 minutos; Tiempo de ejecución de la HPLC: 18 minutos.

10 Programa de gradiente: 0 minutos: 60 % de fase móvil A, 40 % de fase móvil B; 10 minutos: 5 % de fase móvil A, 95 % de fase móvil B; 12 minutos: 5 % de fase móvil A, 95 % de fase móvil B; 13 minutos: 60 % de fase móvil A, 40 % de fase móvil B; 18 minutos: 60 % de fase móvil A, 40 % de fase móvil B.

15 Solución de muestra: Se pesó con exactitud una parte (aproximadamente 1000 mg) de la formulación en crema en un matraz aforado de 100 mL. Se añadieron aproximadamente 80 mL de diluyente (preparado combinando 600 partes de acetonitrilo, 400 partes de agua y 1 parte de ácido trifluoroacético, todas las partes en volumen) y se sometió el matraz a sonicación con agitación ocasional durante 10 minutos o hasta que la crema se dispersó bien. Se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó hasta el volumen con diluyente. Una parte de la solución se filtró usando una jeringa equipada con un filtro de PTFE de 0,45 micras para proporcionar la solución de muestra.

20 **Preparación de formulaciones en crema**

Las formulaciones en crema de los Ejemplos que se presentan a continuación se prepararon usando el método general siguiente.

25 Preparación de la fase aceite: El compuesto MRI y el HAB o HTB se disolvieron en el ácido isoesteárico y los triglicéridos de cadena media, con calor de ser necesario. Generalmente, a continuación, se dispersó el CARBOPOL 980 en la fase aceite.

30 Preparación de la fase agua: Se añadió edetato disódico dihidratado, metilparabeno, ácido sórbico, propilenglicol y POLOXÁMERO 188 al agua y se mezclaron hasta su disolución, con calor de ser necesario. Si el CARBOPOL no estaba disperso en la fase aceite, estaba disperso en la fase agua.

35 Combinación de fases: Se añadió la fase aceite a la fase agua en condiciones ambientales. A continuación, se homogeneizó la emulsión. Se añadió hidróxido sódico, bien antes o bien después de la combinación de fases. Se mezcló la crema hasta que estuvo fluida y uniforme. Se midió el pH de la crema y se realizó un ajuste de pH con solución de hidróxido sódico adicional, de ser necesario, para alcanzar el pH objetivo en proceso de 5.

40 **Ejemplos 1-6**

La Tabla 1 resume las formulaciones tópicas hechas de acuerdo con la presente invención expresadas en porcentaje peso-peso. Las formulaciones se envasaron en tubos de aluminio con un revestimiento de laca epoxifenólica.

Tabla 1						
Ingrediente	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6
MRI 1	0,01	0,03	0,10	0,30	0,60	1,00
Ácido isoesteárico	5,00	5,00	5,00	7,00	10,00	10,00
*Triglicéridos de cadena media	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
CARBOPOL 980	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
POLOXÁMERO 188	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Propilenglicol	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Ácido sórbico	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15

Ingrediente	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6
HAB	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Edetato disódico dihidratado	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Solución de hidróxido sódico al 20 % p/p	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Agua purificada	80,19	80,17	80,10	77,90	74,60	74,20
*Triglicérido caprílico/cáprico comercializado bajo los nombres comerciales CRODAMOL GTCC-PN (Croda, Inc) y MIGLYOL 812N (Sasol).						

Las cremas de los Ejemplos 1-6 se almacenaron a 40 °C y una humedad relativa del 75 %. En determinados momentos seleccionados se analizó el contenido de MRI 1, ácido sórbico (AS) y HAB de las muestras. Los resultados se muestran en la Tabla 2 que se presenta a continuación. Los valores iniciales (mes 0) son el promedio de 6 determinaciones independientes (2 muestras de cada uno de los 3 tubos); los valores para los momentos posteriores son el promedio de 2 determinaciones independientes (2 muestras de 1 tubo). Los valores no están normalizados para la pérdida de peso que puede haberse producido durante el almacenamiento. El Método de ensayo 1 se usó para determinar el contenido de MRI 1 y el contenido de ácido sórbico. El Método de ensayo 2 se usó para determinar el contenido de HAB.

5

10

Ingrediente y Momento (40 °C/ 75 % de HR)	Contenido (% p/p)					
	(% inicial)					
	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6
MRI 1 - mes 0	0,01004 (100,0)	0,0302 (100,0)	0,1001 (100,0)	0,306 (100,0)	0,609 (100,0)	1,008 (100,0)
MRI 1 - mes 1	0,01009 (100,5)	0,0302 (100,0)	0,1004 (100,3)	0,306 (100,0)	0,612 (100,5)	1,017 (100,9)
MRI 1 - mes 2	0,00990 (98,6)	0,0301 (99,7)	0,0999 (99,8)	0,308 (100,7)	0,602 (98,9)	0,993 (98,5)
MRI 1 - mes 3	0,01012 (100,8)	0,0297 (98,3)	0,0985 (98,4)	0,301 (98,4)	0,615 (101,0)	1,026 (101,8)
MRI 1 - mes 6	0,01008 (100,4)	0,0301 (99,7)	0,1000 (99,9)	0,307 (100,3)	0,616 (101,1)	1,025 (101,7)
AS - mes 0	0,152 (100,0)	0,155 (100,0)	0,152 (100,0)	0,149 (100,0)	0,150 (100,0)	0,150 (100,0)
AS - mes 1	0,152 (100,0)	0,153 (98,7)	0,152 (100,0)	0,148 (99,3)	0,150 (100,0)	0,150 (100,0)
AS - mes 2	0,155 (102,0)	0,152 (98,1)	0,151 (99,3)	0,149 (100,0)	0,149 (99,3)	0,148 (98,7)
AS - mes 3	0,152 (100,0)	0,151 (97,4)	0,149 (98,0)	0,147 (98,7)	0,147 (98,0)	0,148 (98,7)
AS - mes 6	0,150 (98,7)	0,153 (98,7)	0,153 (100,7)	0,148 (99,3)	0,150 (100,0)	0,150 (100,0)
HAB - mes 0	0,1029 (100,0)	0,1057 (100,0)	0,1086 (100,0)	0,1030 (100,0)	0,1025 (100,0)	0,1030 (100,0)
HAB - mes 1	0,1049	0,1017	0,1019	0,1005	0,1019	0,1014

Tabla 2						
Ingrediente y Momento (40 °C/ 75 % de HR)	Contenido (% p/p)					
	(% inicial)					
	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6
	(101,9)	(96,2)	(93,8)	(97,6)	(99,4)	(98,4)
HAB - mes 2	0,0995 (96,7)	0,1026 (97,1)	0,1029 (94,8)	0,1002 (97,3)	0,1001 (97,7)	0,0975 (94,7)
HAB - mes 3	0,0978 (95,0)	0,1011 (95,6)	0,0984 (90,6)	0,0978 (95,0)	0,0984 (96,0)	0,0973 (94,5)
HAB - mes 6	0,1029 (100,0)	0,1004 (95,0)	0,1007 (92,7)	0,1001 (97,2)	0,1008 (98,3)	0,1018 (98,8)

Ejemplos 7 y 8

- 5 La Tabla 3 resume las formulaciones tópicas hechas de acuerdo con la presente invención expresadas en porcentaje peso-peso y una formulación preparada sin antioxidante (C1). Las formulaciones se envasaron en recipientes de vidrio.

Tabla 3			
Ingrediente	Ej. 7	Ej. 8	Ej. C1
MRI 1	0,30	0,30	0,30
Ácido isoesteárico	7,00	7,00	7,00
*Triglicéridos de cadena media	8,00	8,00	8,00
CARBOPOL 980	1,00	1,00	1,00
POLOXÁMERO 188	2,50	2,50	2,50
Propilenglicol	5,00	5,00	5,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20
Ácido sórbico	0,15	0,15	0,15
HAB	0,10	-	-
HTB	-	0,10	-
Edetato disódico dihidratado	0,05	0,05	0,05
Solución de hidróxido sódico al 20 % p/p	0,80	0,80	0,80
Agua purificada	74,90	74,90	75,00
*Triglicérido caprílico/cáprico comercializado bajo los nombres comerciales CRODAMOL GTCC-PN (Croda, Inc) y MIGLYOL 812N (Sasol).			

- 10 Las cremas de los Ejemplos 7, 8 y C1 se almacenaron a 40 °C y una humedad relativa del 75 % y a 55 °C y humedad ambiental. En determinados momentos seleccionados se analizó el contenido de MRI 1 y ácido sórbico de las muestras usando el Método de ensayo 1 descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 4 que se presenta a continuación, en la que cada valor es para 1 muestra de 1 recipiente de crema. Los valores no estaban normalizados para la pérdida de peso que puede haberse producido durante el almacenamiento.

Tabla 4	
Ingrediente - Momento (Condiciones)	Contenido (% p/p)

	(% inicial)		
	Ej. 7	Ej. 8	Ej. C1
MRI 1 - mes 0 (40 °C)	0,303 (100,0)	0,303 (100,0)	0,304 (100,0)
MRI 1 - mes 1 (40 °C)	0,302 (99,7)	0,306 (101,0)	0,302 (99,3)
MRI 1 - mes 2 (40 °C)	0,305 (100,7)	0,308 (101,7)	0,307 (101,0)
MRI 1 - mes 3 (40 °C)	0,308 (101,7)	0,315 (104,0)	0,303 (99,7)
MRI 1 - mes 6 (40 °C)	0,305 (100,7)	0,313 (103,3)	0,296 (97,4)
AS - mes 0 (40 °C)	0,147 (100,0)	0,147 (100,0)	0,147 (100,0)
AS - mes 1 (40 °C)	0,146 (99,3)	0,147 (100,0)	0,140 (95,2)
AS - mes 2 (40 °C)	0,145 (98,6)	0,147 (100,0)	0,133 (90,5)
AS - mes 3 (40 °C)	0,147 (100,0)	0,150 (102,0)	0,126 (85,7)
AS - mes 6 (40 °C)	0,146 (99,3)	0,148 (100,7)	0,119 (81,0)
MRI 1 - 0 semanas (55 °C)	0,303 (100,0)	0,303 (100,0)	0,304 (100,0)
MRI 1 - 2 semanas (55 °C)	0,302 (99,7)	0,304 (100,3)	0,301 (99,0)
MRI 1 - 4 semanas (55 °C)	0,303 (100,0)	0,308 (101,7)	0,301 (99,0)
MRI 1 - 6 semanas (55 °C)	0,307 (101,3)	0,311 (102,6)	0,301 (99,0)
MRI 1 - 8 semanas (55 °C)	0,311 (102,6)	0,314 (103,6)	0,298 (98,0)
AS - 0 semanas (55 °C)	0,147 (100,0)	0,147 (100,0)	0,147 (100,0)
AS - 2 semanas (55 °C)	0,146 (99,3)	0,147 (100,0)	0,138 (93,9)
AS - 4 semanas (55 °C)	0,146 (99,3)	0,148 (100,7)	0,133 (90,5)
AS - 6 semanas (55 °C)	0,148 (100,7)	0,148 (100,7)	0,125 (85,0)
AS - 8 semanas (55 °C)	0,148 (100,7)	0,149 (101,4)	0,118 (80,3)

Ejemplos 9-18

5 La Tabla 5 resume las formulaciones tópicas hechas de acuerdo con la presente invención expresadas en porcentaje peso-peso. Las formulaciones se envasaron en tubos de aluminio con un revestimiento de laca epoxifenólica. Las formulaciones de los Ejemplos 9-18 se almacenaron a 40 °C y una humedad relativa del 75 %. En determinados momentos seleccionados se analizó el contenido de MRI 1, ácido sórbico (AS) y HAB de las muestras. Los resultados se muestran en la Tabla 6 que se presenta a continuación, en la que los valores iniciales de MRI y AS son el promedio de 6 determinaciones independientes (2 muestras de cada uno de los 3 tubos), los valores iniciales de HAB son el promedio de 3 determinaciones independientes (1 muestra de cada uno de los 3 tubos) y los valores para momentos posteriores son los valores para una muestra de 1 tubo. Los valores no están normalizados para la pérdida de peso que puede haberse producido durante el almacenamiento. El Método de ensayo 1 se usó para determinar el contenido de MRI 1 y el contenido de ácido sórbico. El Método de ensayo 2 se usó para determinar el contenido de HAB.

15

Ingrediente	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18
MRI 1	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Ácido isoesteárico	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
*Triglicéridos	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00

ES 2 665 342 T3

Ingrediente	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18
de cadena media										
CARBOPOL 980	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Poloxámero 188	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Propilenglicol	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Ácido sórbico	0,01	0,10	0,06	0,10	0,06	0,10	0,08	0,08	0,08	0,08
HAB	0,06	0,10	0,006	0,01	0,011	0,018	0,08	0,008	0,015	0,015
Edetato disódico dihidratado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,05
Solución de hidróxido sódico al 20 % p/p	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Agua purificada	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***

*Triglicérido caprílico/cáprico comercializado bajo los nombres comerciales CRODAMOL GTCC-PN (Croda, Inc) y MIGLYOL 812N (Sasol). □**csp máximo H5 □***csp hasta 100

Ingrediente - Momento	Contenido (% p/p)									
	(% inicial)									
	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18
MRI 1 - mes 0	0,312 (100,0)	0,311 (100,0)	0,307 (100,0)	0,308 (100,0)	0,309 (100,0)	0,310 (100,0)	0,308 (100,0)	0,307 (100,0)	0,309 (100,0)	0,309 (100,0)
MRI 1 - mes 2	0,310 (99,4)	0,310 (99,7)	0,306 (99,7)	0,308 (100,0)	0,311 (100,6)	0,309 (99,7)	0,304 (98,7)	0,307 (100,0)	0,308 (99,7)	0,303 (98,1)
MRI 1 - mes 4	0,313 (100,3)	0,310 (99,7)	0,313 (102,0)	0,308 (100,0)	0,311 (100,6)	0,306 (98,7)	0,304 (98,7)	0,311 (101,3)	0,310 (100,2)	0,310 (100,3)
MRI 1 - mes 6	0,314 (100,6)	0,310 (99,7)	0,311 (101,3)	0,309 (100,3)	0,314 (101,6)	0,319 (102,9)	0,311 (101,0)	0,313 (102,0)	0,313 (101,3)	0,316 (102,3)
AS - mes 0	0,0598 (100,0)	0,1012 (100,0)	0,0600 (100,0)	0,1006 (100,0)	0,0608 (100,0)	0,1014 (100,0)	0,0808 (100,0)	0,0803 (100,0)	0,0809 (100,0)	0,0807 (100,0)
AS - mes 2	0,0580 (97,0)	0,0986 (97,4)	0,0586 (97,7)	0,0987 (98,1)	0,0596 (98,0)	0,0995 (98,1)	0,0784 (97,0)	0,0789 (98,3)	0,0794 (98,1)	0,0788 (97,6)
AS - mes 4	0,0571 (95,5)	0,0962 (95,1)	0,0582 (97,0)	0,0956 (95,0)	0,0585 (96,2)	0,0968 (95,5)	0,0767 (94,9)	0,0773 (96,3)	0,0779 (96,3)	0,0792 (98,1)
AS - mes 6	0,0565 (94,5)	0,0951 (94,0)	0,0578 (96,3)	0,0957 (95,1)	0,0590 (97,0)	0,0998 (98,4)	0,0773 (95,7)	0,0780 (97,1)	0,0776 (95,9)	0,0812 (100,6)

Ingrediente	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18
HAB - mes 0	0,0610 (100,0)	0,1016 (100,0)	0,0058 (100,0)	0,0100 (100,0)	0,0110 (100,0)	0,0180 (100,0)	0,0935 (100,0)	0,0078 (100,0)	0,0150 (100,0)	0,0151 (100,0)
HAB - mes 2	0,0532 (87,2)	0,0865 (85,1)	0,0043 (73,9)	0,0078 (78,3)	0,0090 (81,7)	0,0148 (82,5)	0,0850 (90,9)	0,0063 (81,1)	0,0119 (79,3)	0,0156 (103,1)
HAB - mes 4	0,0430 (70,5)	0,0717 (70,6)	0,0036 (62,4)	0,0061 (60,9)	0,0077 (70,1)	0,0125 (69,7)	0,0706 (75,5)	0,0054 (69,5)	0,0099 (66,0)	0,0146 (96,8)
HAB - mes 6	0,0388 (63,6)	0,0690 (67,9)	0,0030 (51,7)	0,0055 (55,0)	0,0068 (61,8)	0,0114 (63,3)	0,0649 (69,4)	0,0043 (55,1)	0,0095 (63,3)	0,0147 (97,4)

Ejemplos 19-24

5 La Tabla 7 resume las formulaciones tópicas hechas de acuerdo con la presente invención expresadas en porcentaje peso-peso. Las formulaciones se envasaron en tubos de aluminio con un revestimiento de laca epoxifenólica. Las formulaciones de los Ejemplos 19-24 se almacenaron a 40 °C y una humedad relativa del 75 %. En determinados momentos seleccionados se analizó el contenido de MRI 1, ácido sórbico (AS) y HAB de las muestras. Los resultados se muestran en la Tabla 8 que se presenta a continuación, en la que los valores iniciales de MRI, AS y HAB son el promedio de 3 determinaciones independientes y los valores para momentos posteriores son de 1 tubo. Los valores no están normalizados para la pérdida de peso que puede haberse producido durante el almacenamiento. El Método de ensayo 3 se usó para determinar el contenido de MRI 1. El Método de ensayo 4 se usó para determinar el contenido de AS y HAB.

Ingrediente	Ej. 19	Ej. 20	Ej. 21	Ej. 22	Ej. 23	Ej. 24
MRI 1	0,03	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Ácido isoesteárico	5,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
*Triglicéridos de cadena media	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
CARBOPOL 980	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
POLOXÁMERO 188	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Propilenglicol	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Ácido sórbico	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
HAB	0,01	-	0,01	0,01	0,01	0,01
Edetato disódico dihidratado	0,05	0,05	-	0,05	0,03	0,01
Solución de hidróxido sódico al 20 % p/p	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Agua purificada	80,31	78,05	78,09	78,04	78,06	78,08
*Triglicérido caprílico/cáprico comercializado bajo los nombres comerciales CRODAMOL GTCC-PN (Croda, Inc) y MIGLYOL 812N (Sasol).						

Ingrediente Momento	Contenido (% p/p) (% inicial)					
	Ej. 19	Ej. 20	Ej. 21	Ej. 22	Ej. 23	Ej. 24
MRI 1 - mes 0	0,0298	0,303	0,303	0,301	0,302	0,303

Ingrediente		Ej. 19	Ej. 20	Ej. 21	Ej. 22	Ej. 23	Ej. 24
	(100,0)	(100,0)	(100,0)	(100,0)	(100,0)	(100,0)	(100,0)
MRI 1 - mes 2	0,0299 (100,3)	0,300 (99,0)	0,306 (101,0)	0,303 (100,7)	0,306 (101,3)	0,305 (100,7)	
MRI 1 - mes 4	0,0299 (100,3)	0,300 (99,0)	0,304 (100,3)	0,304 (101,0)	0,304 (100,7)	0,305 (100,7)	
MRI 1 - mes 6	0,0299 (100,3)	0,296 (97,7)	0,302 (99,7)	0,305 (101,3)	0,306 (101,3)	0,306 (101,0)	
AS - mes 0	0,0996 (100,0)	0,0966 (100,0)	0,0995 (100,0)	0,0997 (100,0)	0,1005 (100,0)	0,1007 (100,0)	
AS - mes 2	0,0983 (98,7)	0,0909 (94,1)	0,0980 (98,5)	0,0994 (99,7)	0,1000 (99,5)	0,0996 (98,9)	
AS - mes 4	0,1003 (100,7)	0,0825 (85,4)	0,0976 (98,1)	0,0996 (99,9)	0,0993 (98,8)	0,0988 (98,1)	
AS - mes 6	0,0996 (100,0)	0,0756 (78,3)	0,0969 (97,4)	0,0997 (100,0)	0,0997 (99,2)	0,0999 (99,2)	
HAB - mes 0	0,0095 (100)	*SD	0,0097 (100)	0,0098 (100)	0,0100 (100)	0,0099 (100)	
HAB - mes 2	0,0092 (97)	SD	0,0085 (88)	0,0098 (100)	0,0100 (100)	0,0099 (100)	
HAB - mes 4	0,0096 (101)	SD	0,0083 (86)	0,0101 (103)	0,0101 (101)	0,0094 (95)	
HAB - mes 6	0,0094 (99)	SD	0,0076 (78)	0,0101 (103)	0,0102 (102)	0,0100 (101)	

*SD = sin determinar

La Tabla 9 resume las formulaciones tópicas hechas de acuerdo con la presente invención expresadas en porcentaje peso-peso. Las formulaciones se envasaron en tubos de aluminio con un revestimiento de laca epoxifenólica.

5

Ingrediente	Ej. 25	Ej. 26	Ej. 27	Ej. 28	Ej. 29
MRI 1	0,01	0,05	0,10	0,10	0,10
Ácido isoesteárico	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
*Triglicéridos de cadena media	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
CARBOPOL 980	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
POLOXÁMERO 188	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Propilenglicol	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Ácido sórbico	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
HAB	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Edetato disódico dihidratado	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

Tabla 9					
Ingrediente	Ej. 25	Ej. 26	Ej. 27	Ej. 28	Ej. 29
Solución de hidróxido sódico al 20 % p/p	0,80	0,80	0,80	0,40	1,20
Agua purificada	8033	80,29	80,24	80,64	79,84
*Triglicérido caprílico/cáprico comercializado bajo los nombres comerciales CRODAMOL GTCC-PN (Croda, Inc) y MIGLYOL 812N (Sasol).					

5 Diversas modificaciones y alteraciones de esta invención resultarán evidentes para los expertos en la materia sin que se alejen del alcance de la presente invención que está definida por las reivindicaciones. Se entenderá que esta invención no pretende estar indebidamente limitada por las realizaciones y ejemplos ilustrativos expuestos en el presente documento y que tales ejemplos y realizaciones se presentan únicamente a modo de ejemplo y el alcance de la invención solo está previsto que esté limitado por las reivindicaciones expuestas en el presente documento siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n t3pica que comprende:
 5 un compuesto modificador de la respuesta inmune (MRI) de imidazonaftiridinamina;
 un sistema conservante que comprende un conservante de 3cido s3rbico seleccionado del grupo que
 consiste en 3cido s3rbico, 3steres del mismo, sales del mismo y combinaciones de los mismos; y
 un antioxidante.
2. Formulaci3n t3pica de la reivindicaci3n 1 que comprende adem3s un 3cido graso.
3. Formulaci3n t3pica de la reivindicaci3n 1 o la reivindicaci3n 2 que comprende adem3s un componente
 10 apr3tico e hidrof3bico miscible con un 3cido graso y que comprende un grupo hidrocarbilo de 7 o m3s 3tomos de
 carbono.
4. Formulaci3n t3pica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el antioxidante se selecciona del
 15 grupo que consiste en 3cido asc3rbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado,
 ciste3na, gallato de propilo, formaldeh3do sulfoxilato de sodio, tocoferol y combinaciones de los mismos.
5. Formulaci3n t3pica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el sistema conservante
 20 comprende 3cido s3rbico, sorbato de isopropilo, sorbato de calcio, sorbato de potasio, sorbato de sodio, sorbato de
 trietanolamina o combinaciones de los mismos.
6. Formulaci3n t3pica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde el sistema conservante incluye
 adem3s un solubilizante mejorador del conservante.
7. Formulaci3n t3pica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende adem3s un agente
 25 quelante.
8. Formulaci3n t3pica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende adem3s un agente
 30 mejorador de la viscosidad hidrof3lico.
9. Formulaci3n t3pica de acuerdo con la reivindicaci3n 1 que comprende:
 del 0,001 % en peso al 5,0 % en peso de un compuesto modificador de la respuesta inmune (MRI) de
 35 imidazonaftiridinamina;
 un sistema conservante que comprende:
 del 0,02 % en peso al 0,2 % en peso de un conservante de 3cido s3rbico seleccionado del grupo que
 consiste en 3cido s3rbico, 3steres del mismo, sales del mismo y combinaciones de los mismos;
 del 0 al 10,0 % en peso de un solubilizante mejorador del conservante; y
 del 0,05 % en peso al 0,2 % en peso de un compuesto conservante secundario;
 40 del 0,001 % en peso al 0,2 % en peso de un antioxidante que comprende funcionalidad de donador de un
 3tomo de hidr3geno;
 del 0 al 0,1 % en peso de un agente quelante;
 del 1 % en peso al 30 % en peso de un 3cido graso;
 del 1 % en peso al 15 % en peso de un triglic3rido de cadena media;
 45 del 0,2 % en peso al 2,0 % en peso de un agente mejorador de la viscosidad;
 del 0,1 % en peso al 6,0 % en peso de un emulsionante; y
 agua;
 donde la formulaci3n tiene un pH de 4,0 a 6,0 y los porcentajes en peso son con respecto al peso total de la
 formulaci3n.
10. Formulaci3n t3pica de acuerdo con la reivindicaci3n 1 que comprende:
 del 0,001 % en peso al 5,0 % en peso de una imidazonaftiridinamina;
 del 0,02 % en peso al 0,2 % en peso de un conservante de 3cido s3rbico seleccionado del grupo que
 55 consiste en 3cido s3rbico, 3steres del mismo, sales del mismo y combinaciones de los mismos;
 del 0 al 10,0 % en peso de propilenglicol;
 del 0,05 % en peso al 0,2 % en peso de metilparabeno;
 del 0,001 % en peso al 0,2 % en peso de hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado o combinaciones de
 los mismos;
 del 0 al 0,1 % en peso de 3cido etilendiaminotetrac3tico, un hidrato del mismo, una sal del mismo, un
 60 hidrato de una sal del mismo o combinaciones de los mismos;

del 1 % en peso al 30 % en peso de ácido isoesteárico;
del 1 % en peso al 15 % en peso de un triglicérido de cadena media;
del 0,2 % en peso al 2,0 % en peso de un carbómero;
del 0,1 % en peso al 6,0 % en peso de un poloxámero; y
agua;

5 donde la formulación tiene un pH de 4,0 a 6,0 y los porcentajes en peso son con respecto al peso total de la formulación.

10 11. Formulación tópica de la reivindicación 10 donde la imidazonaftiridinamina es 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina.

12. Formulación tópica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde la imidazonaftiridinamina es 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina.