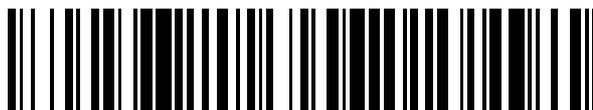


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 499**

51 Int. Cl.:

A61K 31/07 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2013 PCT/US2013/048891**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014 WO14031242**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2013 E 13831096 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2887928**

54 Título: **Retinoides y uso de los mismos**

30 Prioridad:

24.08.2012 US 201213594177

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

30.05.2018

73 Titular/es:

**THE UAB RESEARCH FOUNDATION (100.0%)
701 20th Street South 770 Administration
Building
Birmingham, AL 35294-0107, US**

72 Inventor/es:

**BROUILLETTE, WAYNE, J.;
MUCCIO, DONALD, D.;
ATIGADDA, VENKATRAM, REDDY;
RUPPERT, JOHN, M. y
LOBO RUPPERT, SUSAN, M.**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 670 499 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

Retinoides y uso de los mismos

5 **Reconocimientos**

La investigación que condujo a esta invención fue financiada en parte por los Institutos Nacionales de Salud, subvención n.º 5 P50 CA 89019. El gobierno de los Estados Unidos puede tener determinados derechos en esta invención.

10

Antecedentes de la invención

Los receptores de retinoides y otros receptores nucleares (que incluyen los receptores de hormonas esteroideas, tiroideas y de vitamina D y otros receptores “huérfanos” sin ligandos conocidos) son dianas para el desarrollo de fármacos. Se cree que el ácido retinoico (RA) y los retinoides sintéticos actúan como factores de transcripción dependientes de ligando con diferentes miembros de receptores de retinoides nucleares para controlar la transcripción génica responsable de la proliferación, diferenciación y desarrollo celulares, y de la muerte celular. Hasta el momento, se han identificado dos clases de receptores de retinoides nucleares (RAR y RXR), y cada uno tiene varios subtipos diferentes (α , β , γ). Tanto (E)-RA como (9Z)-RA se unen a RAR y activan la transcripción mediada por los heterodímeros RAR/RXR, pero (9Z)-RA es el único ligando natural conocido para los RXR que median en la transcripción formando homodímeros o heterodímeros.

Avances recientes en la quimioprevención han aumentado el interés en el uso de retinoides selectivos de RXR en varios tipos de tumores de órganos sólidos, y se han demostrado éxitos terapéuticos importantes con retinoides en determinados linfomas. El bexaroteno (un retinoide selectivo de RXR) está aprobado para el tratamiento de linfoma de células T cutáneo.

La amplia gama de beneficios de los usos de estos compuestos retinoides, incluyendo usos en el tratamiento, la prevención o la mejora de estados o trastornos no neoplásicos, no se ha identificado o explorado totalmente. Aunque se sabe que los compuestos selectivos de RAR inducen hiperplasia de la piel, un indicador de la actividad de retinoides en la piel, se demostró previamente que los compuestos selectivos de RXR no eran inductores eficaces de hiperplasia epidérmica, considerándolos elementos silenciosos en el heterodímero RAR-RXR con una utilidad clínica poco probable en estados de la piel no neoplásicos. Véase, por ejemplo, Thacher, S. M., *et al.*, Receptor Specificity of Retinoid-Induced Epidermal Hyperplasia: Effect of RXR-Selective Agonists and Correlation with Topical Irritation, JPET 282:528-534, 1997. La presente invención satisface la necesidad de usos nuevos y beneficiosos de compuestos retinoides, particularmente compuestos selectivos de RXR, para estados o trastornos de la piel no neoplásicos, como no se había descrito o realizado previamente.

40 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a determinados compuestos retinoides selectivos de RXR según las presentes reivindicaciones, y a su uso novedoso en métodos para tratar estados o trastornos cutáneos no neoplásicos, incluyendo estados inflamatorios cutáneos. Los compuestos retinoides pueden formularse con adyuvantes, portadores, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables para proporcionar composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de estados o trastornos cutáneos. Estas composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de formas de dosificación orales, formas de dosificación parenterales (por ejemplo, inyectables), o formuladas como composiciones tópicas.

Los compuestos retinoides preferidos útiles según la invención en cuestión se designan como UAB30, o análogos, derivados o isómeros de esos compuestos, en la medida que estén cubiertos por las reivindicaciones. El compuesto, UAB30 y sus análogos, así como una descripción de cómo preparar los compuestos, se describen en la patente estadounidense n.º 6.172.112. Se describen procedimientos alternativos para producir determinados compuestos retinoides, incluyendo UAB30 o sus análogos, así como composiciones que comprenden esos compuestos y métodos de uso, en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010/0204327.

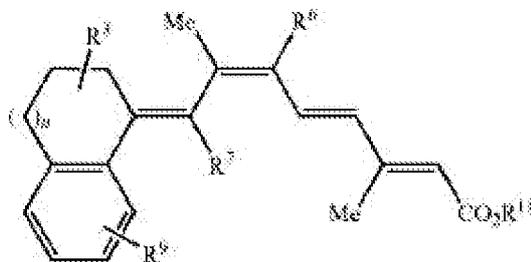
En una realización de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento, prevención o mejora de un estado o trastorno cutáneo tal como afecciones dermatológicas asociadas con producción excesiva de sebo por la piel (por ejemplo, acné vulgar), trastornos de la diferenciación y/o proliferación celular (por ejemplo, psoriasis, queratosis actínica, dermatitis seborreica, verrugas, alopecia), trastornos de la queratinización (por ejemplo, queratosis, xerosis, ictiosis, liquen, queratodermia, foliculitis), trastornos de la pigmentación de la piel (por ejemplo vitiligo, melasma, lentigos actínicos), y/o trastornos inflamatorios de la piel (por ejemplo, acné, rosácea, eccema), estados que resultan del fotodaño (por ejemplo, tal como envejecimiento de la piel fotoinducido o cronológico), en un individuo que necesita tal tratamiento administrando al individuo una dosis eficaz de un compuesto retinoide selectivo de RXR, por ejemplo, UAB30, o una composición que comprende el compuesto.

Preferiblemente, el método comprende tratar a un individuo que necesita tratamiento para acné vulgar, psoriasis,

queratosis actínica o daño de la piel fotoinducido. Los compuestos retinoides pueden usarse en combinación con uno o más de otros compuestos retinoides, o con uno más de otros compuestos no retinoides, para el tratamiento.

Por tanto, la invención en cuestión se refiere a un compuesto que tiene la fórmula III, a continuación:

5



III

en la que,

10 R³ es uno o más grupos que comprenden, independientemente, H, F, difluoro, CF₃, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₅, un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido;

15 R⁶ y R⁷ son, independientemente, H, CF₃, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₅, o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido;

20 R⁹ es uno o más grupos que comprenden, independientemente, H, F, CF₃, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₅, un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R¹¹ es H, o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₅;

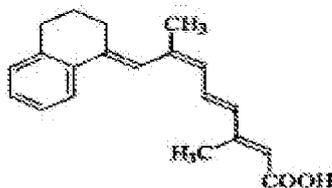
n es de desde 0 hasta 3;

25 en la que uno o más carbonos en las estructuras de anillo de la fórmula III pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable o isómero enantiomérico, diastereomérico o geométrico del mismo, para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de un estado cutáneo no neoplásico seleccionado de acné vulgar, psoriasis, rosácea, queratosis actínica, dermatitis seborreica, lentigos actínicos, daño de la piel fotoinducido, daño de la piel inducido por quimioterapia, queratosis, xerosis, ictiosis, liquen, queratodermia, foliculitis, vitiligo y melasma.

Una realización lo más preferida del método en cuestión comprende el uso de un compuesto de fórmula III en la forma 9(Z) que tiene la estructura representada por la fórmula IV, a continuación:

35



IV

40 Los estados o trastornos de la piel no neoplásicos tratados, prevenidos o mejorados por un compuesto retinoide de la invención incluyen, pero no se limitan a acné, psoriasis, queratosis actínica, lentigos actínicos, dermatitis seborreica, rosácea, queratosis pilaris, verrugas, vitiligo, melasma, foliculitis, eccema, ictiosis, liquen, xerosis, queratodermia, hirsutismo o alopecia.

45 El método de la invención también puede ser útil en el tratamiento, la prevención o la mejora de un trastorno o estado cutáneo no neoplásico provocado por daño por UV tal como daño de la piel fotoinducido o envejecimiento de la piel cronológico. Por tanto, el método puede emplear el uso de una combinación de un compuesto retinoide de la invención con un agente de protección solar convencional.

La invención en cuestión contempla además composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento, la

5 prevención o la mejora de un estado cutáneo no neoplásico. Las composiciones según la invención comprenden, como principio activo farmacéutico (API), al menos un compuesto retinoide tal como se describe en el presente documento y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable. Dicha composición para su uso según la invención comprende portadores o vehículos que son farmacéuticamente aceptables para uso o aplicación oral y/o tópico o dérmico. Más preferiblemente, la composición comprende el compuesto descrito en el presente documento, designado UAB 30, o un análogo, derivado, isómero o sal del mismo, en la medida en que esté cubierto por las reivindicaciones.

10 Las composiciones para su uso según la invención pueden comprender dos o más principios activos, en las que los principios activos pueden ser dos o más compuestos retinoides, o pueden incluir uno o más compuestos retinoides en combinación con un compuesto no retinoide. Los principios activos pueden administrarse de manera secuencial o concomitante

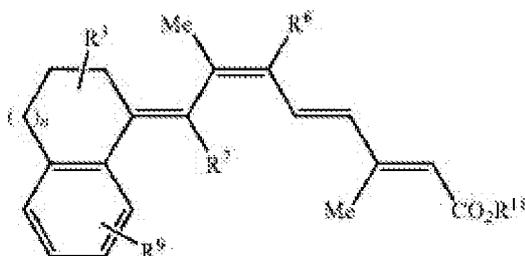
15 Una composición para su uso según la invención comprende un compuesto retinoide selectivo de RXR a dosis terapéuticamente eficaces tal como pueden determinar los expertos habituales en la técnica. Un compuesto retinoide de la invención puede proporcionarse como una composición aplicada por vía tópica preparada para comprender una concentración de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10% de un compuesto retinoide de la invención como principio activo farmacéutico (API). Más preferiblemente, la concentración de compuesto retinoide en una composición aplicada por vía tópica según la invención es de aproximadamente el 0,025% a 20 aproximadamente el 5%, y lo más preferiblemente entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 3% de la composición (p/p en formas de dosificación sólidas y semisólidas y p/v en formas de dosificación líquidas).

25 Un compuesto retinoide para su uso según la invención puede proporcionarse como una composición administrada por vía oral preparada para comprender una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 600 mg de un compuesto retinoide de la invención como principio activo farmacéutico (API). Más preferiblemente, la cantidad de compuesto retinoide en una composición oral según la invención es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 300 mg, y lo más preferiblemente de entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 200 mg de la composición.

30 Otros aspectos, características y ventajas adicionales de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones actualmente preferidas de la invención proporcionadas para los fines de divulgación.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención se refiere a compuestos retinoides selectivos de RXR, por ejemplo, UAB30, tal como se da a conocer en el presente documento, para su uso en el tratamiento de estos o trastornos cutáneos no neoplásicos. La invención en cuestión se refiere a un compuesto según la fórmula III, a continuación:



III

40 en la que,

45 R³ es uno o más grupos que comprenden, independientemente, H, F, difluoro, CF₃, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₅, un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R⁶ y R⁷ son, independientemente, H, CF₃, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₅, o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido;

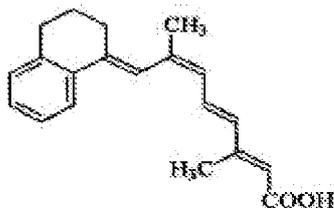
50 R⁹ es uno o más grupos que comprenden, independientemente, H, F, CF₃, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₅, un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido;

55 R¹¹ es H, o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₅;

n es de desde 0 hasta 3;

en la que uno o más carbonos en las estructuras de anillo de la fórmula III pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo; o una sal farmacéuticamente aceptable o isómero enantiomérico, diastereomérico o geométrico del mismo, para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de un estado cutáneo no neoplásico seleccionado de acné vulgar, psoriasis, rosácea, queratosis actínica, dermatitis seborreica, lentigos actínicos, daño de la piel fotoinducido, daño de la piel inducido por quimioterapia, queratosis, xerosis, ictiosis, liquen, queratodermia, foliculitis, vitiligo y melasma.

Una realización lo más preferida es un compuesto de fórmula III, en la forma 9(Z), que tiene la estructura representada por la fórmula IV, a continuación:



IV

A menos que se establezca lo contrario, también se pretende que las estructuras representadas en el presente documento incluyan todos los isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E, e isómeros conformacionales Z y E. Por tanto, los isómeros esteroquímicos individuales así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. En las descripciones químicas usadas en el presente documento, "E" puede intercambiarse como sinónimo con "trans", y "Z" puede intercambiarse como sinónimo con "cis".

En otra realización, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de un individuo que tiene un estado o trastorno cutáneo, en el que los retinoides y sus derivados pueden ser útiles. Preferiblemente, el compuesto se administra a un intervalo de dosificación de desde aproximadamente 0,001 mg/cm² a aproximadamente 10 mg/cm² de superficie de piel, y más preferiblemente entre aproximadamente 0,005 mg/cm² y aproximadamente 2 mg/cm² de superficie de piel cuando se aplica por vía tópica.

Ventajosamente, los compuestos usados según la invención en cuestión también pueden ser útiles cuando se administran por vía oral. Los intervalos de dosificación son preferiblemente de desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, y más preferiblemente de desde aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, cuando se administran por vía oral. Los compuestos de fórmula III se contemplan especialmente como aplicables para dosificación oral en el tratamiento de estados o trastornos de la piel no neoplásicos.

En aún otra realización de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de un individuo que tiene un estado o trastorno cutáneo administrando al individuo una combinación de dos o más de dos compuestos retinoides dados a conocer en el presente documento. La combinación puede comprender además uno o más compuestos retinoides tal como se describe en el presente documento, y uno o más compuestos activos adicionales que no son compuestos retinoides tal como se da a conocer en el presente documento.

Los estados cutáneos representativos que pueden tratarse según la invención o divulgación en cuestión incluyen, pero no se limitan a, estados o trastornos epiteliales o relacionados con la piel. En algunas realizaciones, los estados de la piel pueden incluir afecciones dermatológicas asociadas con una producción excesiva de sebo de la piel (por ejemplo, acné vulgar), trastornos de la diferenciación y/o proliferación celular, (por ejemplo, psoriasis, queratosis actínica, dermatitis seborreica, verrugas, alopecia), trastornos de la queratinización (por ejemplo, queratosis, xerosis, ictiosis, liquen, queratodermia, foliculitis), trastornos de la pigmentación de la piel (por ejemplo, vitiligo, melasma, lentigos actínicos), y/o trastornos inflamatorios de la piel (por ejemplo, acné, rosácea, eccema) y/o estados que resultan de fotodaño (por ejemplo, tal como envejecimiento de la piel fotoinducido o cronológico).

Cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento puede formularse para dar una composición farmacéutica. En un aspecto, un compuesto puede combinarse con al menos un portador farmacéuticamente aceptable para producir una composición farmacéutica, preparada usando técnicas conocidas en la técnica. En un aspecto, se prepara una composición mezclando el compuesto con un portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo de los componentes que van a mezclarse, los componentes pueden interactuar o no química o físicamente entre sí.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden formularse para dar composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de la presente invención, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, incluyendo excipientes, tales como diluyentes, aglutinantes y similares, y pueden incluir además aditivos, tales como agentes estabilizantes, conservantes, agentes solubilizantes y tampones, según se desee.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir portadores, espesantes, diluyentes, tampones, conservantes, tensioactivos y similares, además del principio activo. Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir más de un principio activo, tal como un compuesto retinoide según la invención, y uno o más agentes antimicrobianos, agentes queratolíticos, peróxido de benzoílo, agentes antiinflamatorios, corticosteroides, o similares. Los expertos en la técnica conocen portadores farmacéuticamente aceptables. Estos serían lo más normalmente portadores convencionales para la administración a seres humanos, incluyendo disoluciones tales como agua estéril, solución salina y disoluciones tamponadas a pH fisiológico.

La composición farmacéutica puede formularse para administración de varias maneras dependiendo de si se desea tratamiento local o sistémico, o dependiendo de la zona que va a tratarse. La administración puede ser tópica (aplicada a la superficie de la piel), o como disolución o suspensión inyectable, preferiblemente para inyección subcutánea. Alternativamente, la administración puede ser oral, empleando una forma de dosificación tal como un comprimido o una cápsula, tal como entenderían fácilmente los expertos habituales en la técnica.

En uso práctico, un compuesto proporcionado de la presente invención puede combinarse como principio activo en una mezcla con un portador farmacéutico según técnicas de composición farmacéuticas convencionales. El portador usado puede tener diferentes formas dependiendo de la forma de dosificación deseada para la administración, por ejemplo, oral, parenteral, dérmica o tópica, transdérmica, bucal, o similares.

Si está en una disolución acuosa, un compuesto proporcionado puede tamponarse de manera adecuada por medio de solución salina, acetato, fosfato, citrato, u otros agentes de tamponamiento, que pueden estar a cualquier pH fisiológicamente aceptable, generalmente desde aproximadamente pH 4 hasta aproximadamente pH 7. También puede emplearse una combinación de agentes de tamponamiento, tales como solución salina tamponada con fosfato, una solución salina y tampón acetato, y similares. En el caso de solución salina, puede emplearse una solución salina al 0,9%. En el caso de acetato, fosfato, citrato y similares, puede emplearse una disolución 50 mM. Además de los agentes de tamponamiento, puede emplearse un conservante adecuado, para prevenir o limitar el crecimiento de bacterias u otros microbios. Un conservante de este tipo que puede emplearse es cloruro de benzalconio al 0,05%.

Las preparaciones para administración incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Los ejemplos de portadores acuosos o no acuosos incluyen agua, disoluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo solución salina y medios tamponados. Los vehículos parenterales incluyen disolución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, disolución de Ringer con lactato o aceites fijos.

Las formulaciones para administración tópica pueden incluir pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizadores, líquidos y polvos. Portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, de polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables. Se esperará que las cantidades preferidas reales de compuesto activo en un caso especificado varíen según el compuesto específico que esté usándose, las composiciones formuladas particulares, el modo de aplicación y los sitios particulares y el mamífero que está tratándose.

En la preparación de las composiciones para formas de dosificación orales, pueden emplearse medios farmacéuticos típicos, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos duros y blandos.

Para formulaciones de administración sólidas, puede emplearse cualquiera de una variedad de aditivos espesantes, de relleno, de carga y portadores, tales como almidones, azúcares, ácidos grasos y similares. Los excipientes de la formulación pueden incluir polivinilpirrolidona, gelatina, hidroxicelulosa, goma arábiga, polietilenglicol, manitol, cloruro de sodio y citrato de sodio.

Para formulaciones farmacéuticas, también se contempla que puede emplearse cualquiera de una variedad de formulaciones y aditivos de liberación medida, liberación retardada o liberación en el tiempo, de modo que la dosificación puede formularse para efectuar la administración de un compuesto proporcionado a lo largo de un periodo de tiempo, comúnmente denominadas formulaciones de liberación controlada, retardada, prolongada, lenta o sostenida. Por ejemplo, puede incluirse gelatina, carboximetilcelulosa de sodio y/u otros excipientes celulósicos

para proporcionar formulaciones de liberación en el tiempo o de liberación más lenta, especialmente para administración mediante inyección subcutánea e intramuscular.

5 La formulación puede ser tal que se requiere una aplicación, administración o inyección con una frecuencia periódica diaria, semanal, mensual u otra, dependiendo de la concentración y cantidad de un compuesto proporcionado, la tasa de biodegradación de un polímero usado en la formulación y otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

10 Las dosificaciones para un huésped dado pueden determinarse usando consideraciones convencionales, por ejemplo, mediante comparación habitual de las actividades diferenciales de los compuestos en cuestión y de un agente conocido, por ejemplo, por medio de un protocolo farmacológico convencional adecuado. Los médicos y formuladores, expertos en la técnica de determinar dosis de compuestos farmacéuticos, no tendrán problema en determinar la dosis según recomendaciones convencionales (Physician's Desk Reference, Barnhart Publishing (1999).

15 Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines de ilustrar diversas realizaciones de la invención y no se pretende que limiten la presente invención de ninguna manera.

20 EJEMPLO 1 – Química de los análogos de ácido retinoico

Se obtuvieron espectros de ¹H-RMN a 400,1 MHz (espectrómetro DRX de Bruker) en CDCl₃. Se realizaron experimentos de NOE en muestras desgasificadas usando experimentos de NOESY sensibles a fase 2D con diferentes tiempos de mezclado (entre 250 y 2000 ms). Normalmente, se usaron tiempos de mezclado de 1 s con 16 pulsos para ciclado de fase y 2 barridos simulados. Se procesaron los datos con ensanchamiento de línea de 0,3 Hz en cada dimensión y se rellenaron con ceros para dar gráficos de contorno 2D 512X4096. Se determinaron las intensidades integradas de los picos cruzados negativos usando características del software de RMN convencional de Bruker.

30 Se registraron espectros de UV/vis en un espectrofotómetro AVIV 14DS en disoluciones de ciclohexano o metanol (Fisher, Spectrograde). Se registraron espectros de IR usando un espectrómetro de FT IR Nicolet sobre películas finas. Se realizaron separaciones por HPLC en un sistema de gradiente de HPLC de Gilson usando cabezales de bomba de 25 ml y un detector de longitud de onda variable ISCO V.sup.4. La columna empleada era una columna Partisil 10 M20/50 de Whatman (500 x 22 mm de d.i.) con una velocidad de flujo de 5 ml/min y monitorización mediante detección de UV/vis a 340 nm. Se realizó cromatografía CCF en placas de vidrio GF de gel de sílice de 35 250 μm recubiertas previamente (Analtech, Inc.; 5 x 10 cm). Se destilaron disolventes y materiales de partida líquidos antes de su uso. Se llevaron a cabo reacciones y purificaciones con disolventes desoxigenados, bajo gas inerte (N₂) y luz tenue. Se describen métodos de síntesis para compuestos retinoides de la invención en cuestión en la patente estadounidense n.º 6.172.112 y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010/0204327, que se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

40 (2E,4E,6E,8E) y (2Z,4E,6E,8E)-8-(3',4'-dihidro-1'(2'H)-naftalen-1'-iliden-3,7-dimetil-2,4,6-octatrienoato de etilo ((todo E) y (13Z)-5)

45 Esta preparación empleó una suspensión de NaH (0,050 g, 2,1 mmol) en THF seco (1 ml), una disolución de fosfonoseneoato de trietilo (0,11 g, 0,40 mmol) en THF seco (1 ml), HMPA (0,048 g, 0,22 mmol) y una disolución de (todo E)-4 (0,065 g, 0,31 mmol) en THF seco (1 ml) para dar una mezcla 2:1 de ésteres (todo E) y (13)-5 (0,12 g, rendimiento del 78%). Se separó esta mezcla mediante HPLC sobre gel de sílice usando Et₂O al 1%, THF al 0,5% en hexano.

50 Procedimiento para la hidrólisis de isómeros individuales del éster 5

A una disolución del éster 5 (1 equiv.) en metanol (concentración final 0,061 M) se le añadió una disolución acuosa de KOH 2 M (10 equiv.). Se calentó esta disolución a reflujo, y se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras 90 min, se vertió la disolución caliente en un vaso de precipitados de hielo (40 g) y se acidificó con HCl al 10% hasta pH 2. Entonces se extrajo la mezcla con Et₂O, que se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar el producto. La RMN reveló que la hidrólisis se produjo sin isomerización. Se sintetizaron los siguientes ácidos mediante este método.

60 Ácido (2E,4E,6E,8E)-8-(3',4'-dihidro-1'(2'H)-naftalen-1'-iliden)3,7-dimetil-2,4,6-octatrienoico ((todo E)-UAB30)

Esta preparación utilizó una disolución de KOH (0,258 g, 4,61 mmol) en agua (2 ml) y una disolución templada de éster (todo E)-5 (0,122 g, 0,378 mmol) en metanol (10 ml) para proporcionar ácido (todo E)-UAB30 (0,104 g, rendimiento del 93%) como un sólido amarillo: p.f. 192-197°C (ciclohexano).

65 Ácido (2E,4E,6E,8E)-8-(3',4'-dihidro-1'(2'H)-naftalen-1'-iliden)3,7-dimetil-2,4,6-octatrienoico ((9Z)-UAB30)

Esta preparación utilizó una disolución de KOH (0,15 g, 2,8 mmol) en agua (1 ml) y una disolución templada de éster (9Z)-5 (0,073 g, 0,23 mmol) en metanol (3 ml) para dar ácido (9Z)-UAB30 (0,065 g, rendimiento del 98%) como un sólido amarillo: p.f. 182-185°C (ciclohexano).

5 Ácido (2E,4E,6E,8E)-8-(3',4'-dihidro-1'(2'H)-naftalen-1'-iliden)3,7-dimetil-2,4,6-octatrienoico ((13Z)-UAB30)

Esta preparación empleó una disolución de KOH (0,085 g, 1,50 mmol) en agua (1 ml) y una disolución templada de éster (13Z)-5 (0,040 g, 0,12 mmol) en metanol (4 ml) para dar ácido (13Z)-UAB30 (0,034 g, rendimiento del 93%) como un sólido amarillo: p.f. 180-185°C (ciclohexano).

10

EJEMPLO 2 - Biología de los análogos de ácido retinoico (prueba en piel)

a. Resumen

15 Se evaluaron los compuestos UAB30, 4Me-UAB30, UAB111 y tazaroteno para determinar posibles efectos en la piel (engrosamiento epidérmico y dérmico así como irritación de la piel) tras una aplicación tópica de 14 días en ratones SKH1-E sin pelo. Retinoides selectivos de RAR conocidos, tales como tazaroteno, estimulan la proliferación de queratinocitos epidérmicos en piel humana y de roedor cuando se aplican por vía tópica. Se cree que la estimulación de la proliferación de queratinocitos (notificada histológicamente como hiperplasia epidérmica) se debe a un aumento de la activación del receptor de factor de crecimiento epidérmico y se sabe que refleja el efecto de retinoides (Fisher G., Vorhees J., Molecular mechanism of retinoid actions in skin. FASEB J. 1996; 10: 1002-1013). Junto con la hiperplasia epidérmica, los retinoides selectivos de RAR están asociados con una irritación de la piel significativa. Anteriormente, se ha notificado que los retinoides selectivos de RXR no inducen de manera eficaz hiperplasia epidérmica. De manera sorprendente, se identificó que los compuestos selectivos de RXR de la invención en cuestión en este caso presentaban efectos de proliferación de queratinocitos comparables a un retinoide selectivo de RAR potente (tazaroteno). Una ventaja adicional presentada por los compuestos selectivos de RXR de la invención en cuestión, en comparación con tazaroteno, fue la observación de irritación mínima a ausente cuando se aplicaron por vía tópica.

30 Se aplicaron por vía tópica UAB30, 4Me-UAB30 y UAB111 al 0,1% y al 0,3%, tazaroteno al 0,1% y vehículo sobre aproximadamente 8 cm² (2 x 4 cm) de la piel dorsal (100 µl) y en la oreja derecha (20 µl).

La aplicación tópica de UAB30 dio como resultado hiperplasia epidérmica con un grado en promedio de 1,8 y 2 (en una escala de 0= ninguna a 5= marcada) para las concentraciones al 0,1% y al 0,3%, respectivamente. El grado de hiperplasia epidérmica inducida por UAB30 era comparable a la hiperplasia inducida por el potente retinoide de RAR, tazaroteno, al 0,1%, que notificó un promedio de 2. Los tratamientos con 4Me-UAB30 al 0,1% y al 0,3% y UAB111 al 0,1% y al 0,3% provocaron hiperplasia epidérmica comparable que oscilaba entre 2,2 y 2,4 en la escala de 5 puntos. La formación de utrículos e hiperplasia de las glándulas sebáceas, presente normalmente en esta cepa de ratones, también se redujo ligeramente con todos los tratamientos activos.

40 El tazaroteno al 0,1% provocó una irritación intensa, medida como eritema, descamación y abrasión de la piel en la piel dorsal de todos los ratones tratados (puntuación de irritación de la piel media = 3; escala de 0 - 4). El vehículo no provocó irritación de la piel. UAB30 al 0,1% no provocó ninguna irritación mientras que la concentración al 0,3% estaba asociada con sólo eritema leve (puntuación de irritación media = 1). 4Me-UAB30 al 0,1% provocó eritema leve en sólo 2/5 de los animales, sin embargo, la concentración al 0,3% estaba asociada con irritación intensa en todos los ratones (puntuación de irritación media = 3,6). UAB111 al 0,1% y al 0,3% provocó irritación intensa (puntuación de irritación media = 3,8). El tazaroteno al 0,1%, 4Me-UAB30 al 0,3% y UAB111 al 0,1% y al 0,3% estaban asociados con un aumento marcado de mieloperoxidasa (MPO) en la oreja, un marcador de infiltración de neutrófilos, mientras que UAB30 al 0,1% y al 0,3% y 4Me-UAB30 al 0,1% no tuvieron ningún efecto en esta variable.

50 Se concluye que UAB30 al 0,1% y al 0,3% provocó sorprendentemente hiperplasia epidérmica comparable con un retinoide de RAR potente pero con significativamente menos irritación cuando se aplicó por vía tópica durante 14 días en este modelo de ratones sin pelo.

55 b. Materiales

1. Sustancias de prueba y patrón de dosificación

60 Los compuestos de prueba fueron UAB30, 4Me-UAB30 y UAB111. Se adquirió tazaroteno (crema al 0,1%) de Ricerca Taiwan Ltd. Los tres compuestos al 0,1% y al 0,3%, tazaroteno (crema al 0,1%) y vehículo (el 70% de etanol/el 30% de propilenglicol) se administraron cada uno por vía tópica en la espalda (100 µl) y en la oreja derecha (20 µl) una vez al día durante dos semanas.

Las formulaciones se resumen tal como sigue:

65

Compuesto de prueba	Vehículo	Solubilidad ^(a)	Color	Protección frente a la luz ^(b)	Temperatura	Formulación (mg/ml)
UAB30	70% de etanol/30% de propilenglicol	S	Amarillo claro	Y	4°C	1 y 3
4Me-UAB30	70% de etanol/30% de propilenglicol	S	Amarillo claro	Y	4°C	1 y 3
UAB111	70% de etanol/30% de propilenglicol	S	Amarillo claro	Y	4°C	1 y 3

(a) Basándose en observación visual: S: soluble; SS: ligeramente soluble I: insoluble (suspensión o ppt.)
 (b) Y: mantenido en tubo o vial de color marrón, o cubierto con papel de aluminio; N: sin protección frente a la luz
 (c) RT: recién preparada y almacenada entre 20-25°C; 4°C: recién preparada y almacenada en el frigorífico o mantenida en hielo.

2. Animales

- 5 Charles River, EE.UU proporcionó ratones SKH1-E hembra que pesaban 22 ± 2 g. Se alojaron los animales en estantes de jaulas ventiladas individualmente (estantes IVC, 36 sistemas Mini Isolator) bajo un área limpia en todo el experimento. Se mantuvieron cada 2 ó 3 ratones en una jaula para animales (en cm, 26,7 de longitud x 20,7 de anchura x 14,0 de altura) y se mantuvieron bajo una temperatura (20 - 24°C) y humedad (50% - 80%) controladas con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas. Se proporcionó a los animales libre acceso a pienso de laboratorio convencional esterilizado [MF-18 (Oriental Yeast Co., Ltd. Japón)] y agua del grifo estéril a voluntad. Todos los aspectos de este trabajo, es decir, alojamiento, experimentación y desecho de los animales, se realizaron en general según la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio (National Academy Press, Washington, D.C., 2011).

3. Sustancias químicas

- 15 Etanol absoluto (Merck, Alemania), kit para ELISA de MPO de ratón (HK210, Hycult® biotech, Países Bajos), propilenglicol (Sigma, EE.UU.) y Zorac® (tazaroteno, crema al 1%) (Allergan, EE.UU.).

4. Equipos

- 20 Jaula para animales (Techniplast, Italia), calibre micrométrico modelo Dyer (Peacock, Japón), pipetas Pipetman (Gilson, Francia) y temporizador (Wisewind, Taiwán).

c. Métodos

- 25 1. Ensayo de irritación, hiperplasia tópica de la piel.

Se usaron ratones sin pelo SKH1-E hembra (Crl:SKH1-Hrhr) que pesaban 22 ± 2 g. Se dividieron los animales en grupos de 5 cada uno. Una vez al día, se aplicaron 100 µl de vehículo, tazaroteno y artículos de prueba en la espalda con una micropipeta y se esparcieron uniformemente con un dedo enguantado sobre aproximadamente 8 cm² (2 x 4 cm) de la piel dorsal; se aplicaron 20 µl a la oreja derecha. Se trataron los animales sometidos a prueba durante dos semanas consecutivas. Se monitorizó el peso corporal dos veces a la semana.

2. Actividad de retinoides.

35 Se usó la hiperplasia epidérmica en la piel dorsal como marcador de la actividad de retinoides. Para la evaluación histológica, se sacrificaron los ratones el día 15. Se disecó la piel dorsal y se estiró hasta el tamaño natural sobre el filtro. Se obtuvieron biopsias con sacabocados (DE 8 mm), se fijaron en formalina tamponada al 10% y se incrustaron en parafina. Se cortaron secciones de cinco micrómetros de grosor, se tiñeron con H&E y se seleccionó una sección representativa de cada biopsia para la evaluación histológica.

3. Medición epidérmica.

45 Se midió el grosor de la epidermis y la dermis usando un microscopio con un micrómetro en la lente ocular. Se describen los detalles en el informe histopatológico (véase d. Histopatología, a continuación).

4. Irritación de la piel.

50 Se evaluaron el eritema, la descamación (exfoliación de la piel) y abrasión/daños de la piel en la piel dorsal de manera visual en animales individuales al final de un tratamiento de 2 semanas y se puntuaron en una escala de 0 a 4+, siendo 4+ el máximo.

0: Normal

1+: Eritema leve

2+: Eritema moderado

3+: Eritema/descamación intensos

5

4+: Daños/abrasión.

5. Histología.

10 Para la evaluación histológica, se disecó la piel dorsal y se estiró hasta el tamaño natural sobre el filtro. Se obtuvieron biopsias con sacabocados (DE 8 mm), se fijaron en formalina tamponada al 10% y se incrustaron en parafina. Se cortaron secciones de cinco micrómetros de grosor, se tiñeron con H&E y se seleccionó una sección representativa de cada biopsia para la evaluación histológica. Se recogió la oreja derecha el día 15 para mediciones de la actividad mieloperoxidasa mediante un kit para ELISA de MPO de ratón, una medida de infiltrados de neutrófilos.

15

d. Histopatología

Los hallazgos de histopatología fueron los siguientes:

20

1) Se observó hiperplasia de la epidermis en todos los grupos de tratamiento excepto para el grupo tratado con vehículo. En comparación con el producto comercial, el tratamiento con UAB111, 4Me-UBA30, UAB30 y tazaroteno al 0,1% dio como resultado una incidencia comparable de hiperplasia epidérmica.

25

2) Se observó hiperqueratosis y/o corteza serocelular en la mayoría de los ratones tratados (3-5 de 5) con UAB111, tazaroteno al 0,1% y 4Me-UBA30 al 0,3% pero este hallazgo no se notificó en los ratones tratados con vehículo y UAB30 al 0,3% y sólo se notificó en 1 animal del grupo de UAB30 al 0,1% y en 2 ratones del grupo de 4Me-UBA30 al 0,1%.

30

e. Conclusiones:

En ratones sin pelo SKH1-E hembra, la aplicación tópica de 14 días de UAB30, 4Me-UBA30 y UAB111 al 0,1% y al 0,3% dio como resultado hiperplasia epidérmica comparable al tratamiento con tazaroteno al 0,1%. UAB30 al 0,1 y al 0,3% así como 4Me-UBA30 a 0,1% provocaron una irritación e hiperqueratosis menos notables que el tratamiento con tazaroteno.

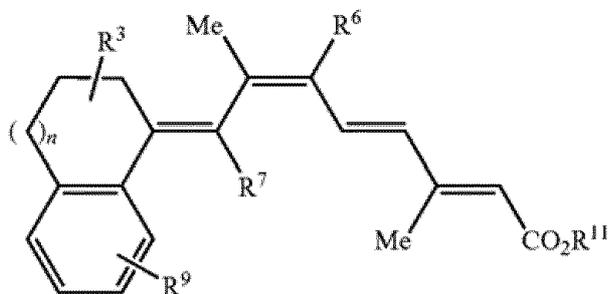
35

Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que la presente invención está bien adaptada para llevar a cabo los objetos y obtener las ventajas mencionadas o inherentes de la misma. Los presentes ejemplos junto con los métodos, procedimientos, tratamientos, y compuestos o composiciones son representativos de realizaciones preferidas o a modo de ejemplo, y no se pretenden como limitaciones del alcance de la invención.

40

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula química mostrada como fórmula III:



III

5

en la que,

10 R^3 es uno o más grupos que comprenden, independientemente, H, F, difluoro, CF_3 , un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_{15} , un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido;

15 R^6 y R^7 son, independientemente, H, CF_3 , un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_{15} , o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido;

20 R^9 es uno o más grupos que comprenden, independientemente, H, CF_3 , un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_{15} , un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido;

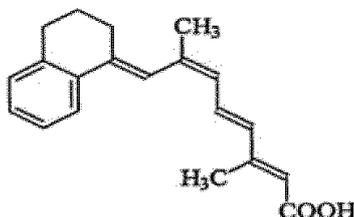
25 R^{11} es H, o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_{15} ;

n es de desde 0 hasta 3;

en la que uno o más carbonos en la estructura de anillos condensados pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable o isómero enantiomérico, diastereomérico o geométrico del mismo, para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de un estado cutáneo no neoplásico seleccionado de acné vulgar, psoriasis, rosácea, queratosis actínica, dermatitis seborreica, lentigos actínicos, daño de la piel fotoinducido, daño de la piel inducido por quimioterapia, queratosis, xerosis, ictiosis, liquen, queratodermia, foliculitis, vitiligo y melasma.

- 35 2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula química mostrada como fórmula IV, a continuación:



IV.

40 3. Composición farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de un estado cutáneo no neoplásico, comprendiendo dicha composición un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable para aplicación dérmica.

4. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición se formula para administración tópica.

45 5. Composición para su uso según la reivindicación 1, que comprende al menos dos principios activos.

6. Composición para su uso según la reivindicación 3, que comprende al menos dos compuestos retinoides.
- 5 7. Composición para su uso según la reivindicación 3, que comprende al menos un compuesto no retinoide.
8. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que dicho compuesto se proporciona a una concentración de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 10% (p/p).
- 10 9. Composición para su uso según la reivindicación 8, en la que la concentración del compuesto es de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 3,0% (p/p).
- 10 10. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que la composición se formula para administración oral.
- 15 11. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que la composición está en forma de un comprimido o una cápsula.
12. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal.
- 20 13. Composición para su uso según la reivindicación 12, en la que el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal.