

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 927**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2013 PCT/US2013/053376**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15016938**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2013 E 13750432 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 3027627**

54 Título: **Ácido 2-[5-[N-(4-fluorofenil)carbamoil]pirimidin-2-ilsulfanilmetil]-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.06.2018

73 Titular/es:

**SYNTRIX BIOSYSTEMS INC. (100.0%)
215 Clay Street Northwest, Suite B-5
Auburn, WA 98001, US**

72 Inventor/es:

**ZEBALA, JOHN A.;
MAEDA, DEAN Y. y
SCHULER, AARON D.**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 671 927 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

Ácido 2-[5-[N-(4-fluorofenil)carbamoil]pirimidin-2-ilsulfanilmetil]-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente divulgación proporciona pirimidincarboxamidas útiles como agentes farmacéuticos, procesos de síntesis y composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos de pirimidincarboxamida. Más específicamente, la presente divulgación proporciona compuestos inhibidores de CXCR1/2 que son útiles para tratar una variedad de trastornos inflamatorios y neoplásicos.

ANTECEDENTES

[0002] Las quimiocinas son proteínas quimiotácticas que tienen el potencial de atraer macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, basófilos, neutrófilos y células endoteliales a sitios de inflamación y crecimiento tumoral. Las quimiocinas normalmente son proteínas de baja masa molecular (7-9 kD) que pueden dividirse en cuatro subfamilias: CC (o β -quimiocinas), CXC, C (o γ -quimiocinas) y CX3C (o δ -quimiocinas). Las quimiocinas se clasifican mediante su estructura de aminoácido primaria. La subfamilia CXC se caracteriza por dos restos de Cys (C) conservados cerca del extremo N y separados por un aminoácido (X). Las quimiocinas CXC incluyen, por ejemplo, interleucina-8 (IL-8), proteína-1 activante de neutrófilos (NAP-1), proteína-2 activante de neutrófilos (NAP-2), GRO α , GRO β , GRO γ , ENA-78, GCP-2, IP-10, MIG y PF4. La subfamilia CXC de quimiocinas se caracteriza además por la presencia o ausencia de una secuencia de aminoácidos específica, ácido glutámico-leucina-arginina (o ELR para abreviar) inmediatamente antes del primer resto de Cys del motivo CXC. Aquellas quimiocinas con el motivo ELR (ELRCXC) son importantes para el reclutamiento y la activación de neutrófilos a sitios de inflamación. GRO α e IL-8 son ejemplos de quimiocinas ELRCXC.

[0003] Las quimiocinas CXC median en su actividad quimiotáctica mediante la interacción con los receptores de quimiocina CXCR1 y CXCR2. CXCR1 se une a IL-8 y GCP-2 con alta afinidad mientras que CXCR2 se une a todas las quimiocinas ELRCXC con alta afinidad.

[0004] Como las quimiocinas CXC promueven la acumulación y activación de neutrófilos, las quimiocinas CXC participan en una amplia variedad de trastornos inflamatorios agudos y crónicos que incluyen EPOC, psoriasis y artritis reumatoide (Baggiolini et al., FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnelly et al., Lancet 341, 643 (1998)).

[0005] Las quimiocinas ELRCXC, que incluyen IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 y ENA-78 (Strieter et al. J. Biol. Chem. 270:27348-57, 1995), también participan en la inducción de angiogénesis tumoral (crecimiento de nuevos vasos sanguíneos). La actividad angiogénica es debida a la unión de la quimiocina ELRCXC a, y activación de CXCR2, y posiblemente CXCR1 por IL-8, expresada sobre la superficie de células endoteliales (EC) vasculares en vasos circundantes.

[0006] Se ha mostrado que muchos tipos diferentes de tumores producen quimiocinas ELRCXC. La producción de quimiocinas se ha correlacionado con un fenotipo más agresivo (Inoue et al. Clin. Cancer Res. 6:2104-2119, 2000) y mal pronóstico (Yoneda et al. J. Nat. Cancer Inst. 90:447-454, 1998). Las quimiocinas son potentes factores quimiotácticos y se ha mostrado que las quimiocinas ELRCXC, en particular, inducen la quimiotaxis de EC. Así, se cree que estas quimiocinas inducen la quimiotaxis de células endoteliales hacia su sitio de producción en el tumor. Esto puede ser una etapa crítica en la inducción de angiogénesis por el tumor. Los inhibidores de CXCR2 o inhibidores duales de CXCR2 y CXCR1 inhibirán la actividad angiogénica de quimiocinas ELRCXC y, por tanto, bloquearán el crecimiento del tumor. Se ha demostrado esta actividad antitumoral para los anticuerpos contra IL-8 (Arenberg et al. J. Clin. Invest. 97:2792-2802, 1996), ENA-78 (Arenberg et al., J. Clin. Invest. 102:465-72, 1998) y GRO α (Haghnegahdar et al., J. Leukoc. Biology 67:53-62, 2000).

[0007] El documento US 2010/0210593 A1 describe un género de compuestos inhibidores de CXCR2 que son útiles para tratar una variedad de trastornos inflamatorios y neoplásicos.

[0008] Por tanto, existe una necesidad en la materia de encontrar compuestos inhibidores y compuestos moduladores de CXCR1/2 que puedan usarse como compuestos farmacéuticos. Sigue existiendo una necesidad de compuestos que sean capaces de modular la actividad en los receptores de quimiocinas CXC. Por ejemplo,

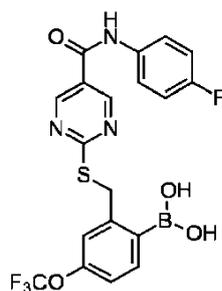
condiciones asociadas a un aumento en la producción de IL-8 (que es responsable de la quimiotaxis de subconjuntos de neutrófilos y linfocitos T en el sitio inflamatorio y el crecimiento de tumores) se beneficiarían de compuestos que son inhibidores de la unión del receptor de IL-8. La presente divulgación se hizo para satisfacer esta necesidad.

5

RESUMEN

[0009] La presente invención se define en las reivindicaciones.

10 **[0010]** La presente divulgación proporciona además el compuesto que tiene la fórmula SX-682

**SX-682**

[0011] La presente divulgación proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende el
 15 compuesto que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona SX-682 como un novedoso compuesto que es un modulador de quimiocinas CXC, composiciones farmacéuticas que comprenden SX-682 y un compuesto que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, para su uso en la prevención, inhibición o mejora de una o más enfermedades asociadas a la mediación de quimiocinas
 20 CXC.

[0012] La presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno
 25 seleccionado del grupo que consiste en dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico y dolor neuropático), inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis atópica, asma, displasia broncopulmonar, EPOC, enfermedad respiratoria del adulto, artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por Gram-negativas, síndrome de choque tóxico, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperusión, lesión por
 30 enfermedad injerto contra huésped, rechazos de aloinjerto (por ejemplo, rechazo agudo del aloinjerto y rechazo crónico del aloinjerto), malaria, síndrome disneico agudo, reacción de hipersensibilidad de tipo retardada, aterosclerosis, isquemia cerebral, isquemia cardíaca, osteoartritis, esclerosis múltiple, reestenosis, angiogénesis, angiogénesis asociada a crecimiento tumoral, osteoporosis, gingivitis, virus respiratorios, virus del herpes, virus de la hepatitis, VIH, virus asociado al sarcoma de Kaposi (es decir, sarcoma de Kaposi), meningitis, fibrosis quística, parto
 35 prematuro, tos, prurito, fallo multiorgánico, traumatismo, distensiones musculares, esguinces, contusiones, artritis psoriásica, herpes, encefalitis, vasculitis del SNC, lesión cerebral traumática, tumores sistémicos, tumores del SNC, tumores dependientes de la angiogénesis para el crecimiento, leucopenia y neutropenia, leucopenia y neutropenia inducidas por quimioterapia, infecciones oportunistas asociadas a neutropenia o leucopenia, hemorragia subaracnoidea, traumatismo posquirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales,
 40 pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, enfermedad ocular angiogénica, inflamación ocular, retinopatía de la prematuridad, retinopatía diabética, degeneración macular con el tipo húmedo preferido, neovascularización de la córnea, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas, úlceras duodenales, celiacía, esofagitis, glositis, obstrucción de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias (es decir, hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquiectasia,
 45 bronquiolitis, bronquiolitis obliterante, bronquitis crónica, cardiopatía pulmonar, disnea, enfisema, hipercapnia, hiperinsuflación, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción del volumen pulmonar quirúrgico, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, peritonitis asociada a diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC), ehrlichiosis granulocítica, sarcoidosis, enfermedad de las vías respiratorias

pequeñas, discordancia de la ventilación-perfusión, sibilancias, escalofríos, gota, hepatopatía alcohólica, lupus, terapia de las quemaduras (es decir, el tratamiento de quemaduras), periodontitis, cáncer, lesión por trasplante-reperfusión y rechazo temprano del trasplante (por ejemplo, rechazo agudo del aloinjerto) en un paciente en necesidad de tal tratamiento.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0013]

- 10 La Figura 1 ilustra la inhibición de SX-682 del flujo de calcio intracelular mediado por CXCL8 en neutrófilos humanos aislados (leyenda 'PMN humanos'), células RBL establemente transfectadas con CXCR1 (leyenda 'CXCR1') y células RBL establemente transfectadas con CXCR2 (leyenda 'CXCR2'). Los valores de CI_{50} medios ($n = 4, \pm EE$) para SX-682 en cada sistema de células están entre paréntesis en la leyenda.
- La Figura 2 ilustra que la inhibición del flujo de calcio intracelular mediado por CXCL8 en células RBL establemente transfectadas con CXCR1 es sostenida durante al menos 12 horas después del lavado de SX-682.
- 15 La Figura 3 ilustra que la inhibición del flujo de calcio intracelular mediado por CXCL8 en células RBL establemente transfectadas con CXCR2 es sostenida durante al menos 12 horas después del lavado de SX-682.
- La Figura 4 muestra el efecto de la dosis intravenosa de o bien SX-576 o bien SX-682 en la entrada de neutrófilos en el modelo de rata de ozono de inflamación pulmonar.
- 20 La Figura 5 ilustra los inhibidores de CXCR1/CXCR2 que contienen ácido borónico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

Definiciones

25

[0014] Cuando cualquier sustituyente o variable se produce más de una vez en cualquier resto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada otra aparición. Por tanto, combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones producen compuestos estables.

30 [0015] A menos que se indique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican en toda la presente memoria descriptiva y reivindicaciones. Estas definiciones se aplican independientemente de si se usa un término por sí mismo o en combinación con otros términos. Por ejemplo, la definición de "alquilo" también se aplica a la porción de "alquilo" del término definido "alcoxi".

35 [0016] "Una cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende describir una cantidad de compuesto de la presente divulgación u otro agente eficaz para tratar un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene una enfermedad o afección mediada por quimiocinas CXC, y que así produce el efecto terapéutico deseado.

40 [0017] "Al menos uno" significa uno o más (por ejemplo, 1-3, 1-2, o 1).

[0018] "Composición" incluye un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

45

[0019] "En combinación con", como se usa para describir la administración de SX-682 con otros medicamentos en los métodos de tratamiento de la presente invención, significa que SX-682 y los otros medicamentos se administran secuencialmente o simultáneamente en formas de dosificación separadas, o se administran simultáneamente en la misma forma de dosificación.

50

[0020] "Mamífero" significa un mamífero humano u otro mamífero, o significa un ser humano.

[0021] "Paciente" incluye tanto mamíferos humanos como otros mamíferos, preferentemente humanos.

55 [0022] "Profármaco" indica un compuesto que es un precursor de fármaco que, tras la administración a un sujeto, experimenta conversión química por procesos metabólicos o químicos para dar lugar a SX-682 o una sal y/o solvato del mismo. Una discusión de profármacos se proporciona en T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Volumen 14 de A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

[0023] "Alquilo" es una cadena de hidrocarburo saturada o insaturada, lineal o ramificada. Un grupo alquilo puede tener 1-18 átomos de carbono, es decir, es un grupo C₁-C₁₈, o es un grupo C₁-C₁₂, un grupo C₁-C₆ o un grupo C₁-C₄. Un grupo alquilo inferior tiene 1-6 carbonos. Independientemente, el grupo alquilo puede tener cero ramificaciones (es decir, es una cadena lineal), una ramificación, dos ramificaciones, o más de dos ramificaciones. Independientemente, el grupo alquilo puede estar saturado. El grupo alquilo puede estar insaturado. El alquilo insaturado puede tener un doble enlace, dos dobles enlaces, más de dos dobles enlaces, y/o un triple enlace, dos triples enlaces, o más de dos triples enlaces. Las cadenas de alquilo pueden estar opcionalmente sustituidas con 1 sustituyente (es decir, el grupo alquilo es mono-sustituido), o 1-2 sustituyentes, o 1-3 sustituyentes, o 1-4 sustituyentes, etc. Los sustituyentes pueden seleccionarse del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, boronilo, carboxi, nitro, ciano y similares. Cuando el grupo alquilo incorpora uno o más heteroátomos, el grupo alquilo se denomina en el presente documento un grupo heteroalquilo. Cuando los sustituyentes en un grupo alquilo son hidrocarburos, entonces el grupo resultante se denomina simplemente un alquilo sustituido. El grupo alquilo que incluye sustituyentes puede tener entonces menos de 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8 o 7 carbonos.

[0024] "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, cadena que puede ser lineal o ramificada. Ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo y decilo.

[0025] "Alcoxi" significa un grupo alquil-O en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y heptoxi. El enlace con el resto parental es mediante el oxígeno del éter.

[0026] "Alcoxialquilo" significa un grupo alcoxi-alquilo en que el alcoxi y el alquilo son como se han descrito previamente. Alcoxialquilo preferido comprende un grupo alquilo inferior. El enlace con el resto parental es mediante el alquilo.

[0027] "Alquilarilo" significa un grupo alquil-arilo en que el alquilo y el arilo son como se han descrito previamente. Alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. El enlace con el resto parental es mediante el arilo.

[0028] "Aminoalquilo" significa un grupo NH₂-alquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente, unido al resto parental mediante el grupo alquilo.

[0029] "Arilo" (algunas veces abreviado "Ar") es un sistema de anillos de hidrocarburo carbocíclico aromático. El sistema de anillos puede ser monocíclico o policíclico condensado (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, etc.). El grupo arilo puede ser monocíclico, y puede tener un sistema de anillos C₆, es decir, un anillo de fenilo puede ser un anillo de arilo, donde anillos de arilo bicíclico pueden ser C₈-C₁₂, o C₉-C₁₀. Un anillo de arilo policíclico puede ser un anillo de naftilo, que tiene 10 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario en el presente documento, el término "arilo", como se usa en el presente documento, pretende incluir anillos de arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de acilo (-C(O)-R), alcoxi (-O-R), alquilo, arilo, alquilamino (-N(H)-R y -N(R)R), alquiltio (-S-R), amino (-NH₂), azido (-N₃), boronilo (-B(R)R o -B(OH)₂ o -B(OR)₂), carboxi (-C(O)-OH), alcoxicarbonilo (-C(O)-OR), aminocarbonilo (-C(O)-NH₂), aminosulfonilo (-S(O)₂-NH₂), alquilaminocarbonilo (-C(O)-N(H)R y -C(O)-N(R)R), ciano, halógeno (flúor, bromo, cloro, yodo), haloalquilo, haloalcoxi, heterocíclico, heteroalquilo, hidroxilo (-OH), aciloxi (-O-C(O)-R), cetona (-C(O)-R), halometilcetona sustituida (-C(O)-CH_mX_n, donde m+n=3, X=F, Cl, Br), mercapto (-SH y -S-R) y nitro (-NO₂) donde cada grupo R es un grupo alquilo que tiene menos de aproximadamente 12 carbonos, por ejemplo, donde el grupo R puede ser un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen: fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, antraceno y fluorenilo.

[0030] "Arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido sustituido con uno o más grupos arilo como se define a continuación. Fenilo y naftilo son grupos arilo preferidos en un grupo arilalquilo. Un grupo alquilo puede ser metilo, un grupo arilalquilo puede ser bencilo o bencilo que tiene uno o más sustituyentes en el anillo de fenilo. A menos que se indique lo contrario, el término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos arilalquilo en los que el anillo de arilo en ellos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de acilo (-C(O)-R), alcoxi (-O-R), alquilo, arilo, alquilamino (-N(H)-R y -N(R)R), alquiltio (-S-R), amino (-NH₂), azido (-N₃), boronilo (-B(R)R o -B(OH)₂ o -B(OR)₂), carboxi (-C(O)-OH), alcoxicarbonilo (-C(O)-OR), aminocarbonilo (-C(O)-NH₂), aminosulfonilo (-S(O)₂-NH₂), alquilaminocarbonilo (-C(O)-N(H)R y -C(O)-N(R)R),

ciano, halógeno (flúor, bromo, cloro, yodo), haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, heteroalquilo, hidroxilo (-OH), aciloxi (-O-C(O)-R), cetona (-C(O)-R), halometilcetona sustituida (-C(O)-CH_mX_n, donde m+n=3, X=F, Cl, Br), mercapto (-SH y -S-R) y nitro (-NO₂) donde cada R es un grupo alquilo que tiene menos de aproximadamente 12 carbonos, por ejemplo donde el grupo R puede ser un grupo alquilo inferior.

5

[0031] "Aralalquilo" significa un grupo aril-alquilo en el que el arilo y el alquilo son como se han descrito previamente. Los arilalquilos pueden comprender un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenitilo y naftalenilmetilo. El enlace con el resto parental es mediante el alquilo.

10

[0032] "Ariloxi" significa un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitantes de grupos ariloxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace con el resto parental es mediante el oxígeno del éter.

15

[0033] "Carboxialquilo" significa un grupo HOOC-alquilo en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente, unido al resto parental mediante el grupo alquilo.

[0034]

"Quimiocina" significa una molécula de proteína implicada en la quimiotaxis.

20

[0035] Una "enfermedad mediada por quimiocinas" significa una enfermedad de la que al menos un elemento o causa está relacionado con la regulación de una quimiocina CXC.

[0036]

"Productos químicos comercialmente disponibles" y los productos químicos usados en los ejemplos expuestos en el presente documento pueden obtenerse de fuentes comerciales estándar, donde tales fuentes incluyen, por ejemplo, Acros Organics (Pittsburgh, PA), Sigma-Aldrich Chemical (Milwaukee, WI), Avocado Research (Lancashire, RU), Bionet (Cornwall, RU), Boron Molecular (Research Triangle Park, NC), Combi-Blocks (San Diego, CA), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. (Cornwall, RU), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen (Hannover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR) y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

30

[0037]

Los "compuestos descritos en la bibliografía química" pueden identificarse mediante libros de referencia y bases de datos referidas a compuestos químicos y reacciones químicas, como es conocido por un experto habitual en la materia. Libros de referencia y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactantes útiles en la preparación de los compuestos desvelados en el presente documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación de los compuestos desvelados en el presente documento, incluyen por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley and Sons, Inc. New York; S.R. Sandler et al, "Organic Functional Group Preparations", 2ª Ed., Academic Press, New York, 1983; H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2ª Ed., W.A. Benjamin, Inc. Menlo Park, CA, 1972; T.L. Glichrist, "Heterocyclic Chemistry", 2ª Ed. John Wiley and Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: reactions, Mechanisms and Structure", 5ª Ed., Wiley Interscience, New York, 2001; también pueden identificarse reactantes específicos y análogos mediante los índices de productos químicos conocidos preparados por Chemical Abstract Service de American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, además de mediante las bases de datos en línea (puede ponerse en contacto con American Chemical Society, Washington, D.C. en www.acs.org para más detalles). Los productos químicos que son conocidos, pero no están comercialmente disponibles en catálogos, pueden ser preparados por casas de síntesis química personalizada, donde muchas de las casa de suministro de productos químicos estándar (por ejemplo, aquellas enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizada.

50

[0038]

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillos mono- o multicíclico no aromático que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquilo pueden contener aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de anillo. Un sustituyente de cicloalquilo multicíclico puede incluir estructuras de anillo condensadas, espiro, o unidas por puente. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalina, norbornilo, adamantilo y similares. Los sustituyentes de cicloalquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El cicloalquilo puede estar sin sustituir. El cicloalquilo puede estar sustituido con, por ejemplo, 1 sustituyente (es decir, el grupo cicloalquilo es mono-sustituido), o 1-2 sustituyentes, o 1-3

55

sustituyentes, o 1-4 sustituyentes, etc. Los sustituyentes que pueden estar presentes en el anillo alifático de cicloalquilo pueden seleccionarse de acilo (-C(O)-R), alcoxi (-O-R), alquilo, arilo, alquilamino (-N(H)-R y -N(R)R), alquiltio (-S-R), amino (-NH₂), azido (-N₃), boronilo (-B(R)R o -B(OH)₂ o -B(OR)₂), carboxi (-C(O)-OH), alcocarbonilo (-C(O)-OR), aminocarbonilo (-C(O)-NH₂), aminosulfonilo (-S(O)₂-NH₂), alquilaminocarbonilo (-C(O)-N(H)R y -C(O)-N(R)R), ciano, halógeno (flúor, bromo, cloro, yodo), haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, heteroalquilo, hidroxilo (-OH), aciloxi (-O-C(O)-R), cetona (-C(O)-R), halometilcetona sustituida (-C(O)-CH_mX_n, donde m+n=3, X=F, Cl, Br), mercapto (-SH y -S-R) y nitro (-NO₂). El grupo R en los sustituyentes anteriores pueden ser un grupo alquilo que tiene menos de aproximadamente 12 carbonos, mientras que alternativamente el grupo R puede ser un grupo alquilo inferior.

10

[0039] "Cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquilo unido al resto parental mediante un grupo alquilo. Ejemplos no limitantes incluyen: ciclopropilmetilo y ciclohexilmetilo.

15

[0040] "Cicloalquilarilo" significa un grupo cicloalquilo unido al resto parental mediante un grupo arilo. Ejemplos no limitantes incluyen: ciclopropilfenilo y ciclohexilfenilo.

20

[0041] "Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente divulgación eficaz en disminuir o aumentar (es decir, modular) la acción de una quimiocina CXC en un receptor de quimiocina CXC y así producir el efecto terapéutico deseado en un paciente adecuado.

25

[0042] "Fluoroalcoxi" significa un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno en el alcoxi está sustituido o están sustituidos con un grupo flúor.

30

[0043] "Fluoroalquilo" significa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo están sustituidos con un grupo flúor.

35

[0044] "Halo" significa grupos flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro o bromo, y son más preferidos flúor y cloro.

40

[0045] "Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo.

45

[0046] "Heteroalquilo" es una cadena saturada o insaturada, lineal o ramificada, que contiene carbono y al menos un heteroátomo. El grupo heteroalquilo puede tener un heteroátomo, o 1-2 heteroátomos, o 1-3 heteroátomos, o 1-4 heteroátomos. La cadena de heteroalquilo puede contener de 1 a 18 (es decir, 1-18) átomos miembro (carbono y heteroátomos), y puede contener 1-12, o 1-6, o 1-4 átomos miembro. Independientemente, el grupo heteroalquilo puede tener cero ramificaciones (es decir, es una cadena lineal), una ramificación, dos ramificaciones, o más de dos ramificaciones. Independientemente, el grupo heteroalquilo puede estar insaturado. El grupo heteroalquilo puede estar insaturado. El heteroalquilo insaturado puede tener un doble enlace, dos dobles enlaces, más de dos dobles enlaces, y/o un triple enlace, dos triples enlaces, o más de dos triple enlaces. Las cadenas de heteroalquilo pueden estar sustituidas o sin sustituir. La cadena de heteroalquilo puede estar sustituida. Una cadena de heteroalquilo sustituida puede tener 1 sustituyente (es decir, estar monosustituida), o puede tener 1-2 sustituyentes, o 1-3 sustituyentes, o 1-4 sustituyentes, etc. Sustituyentes de heteroalquilo a modo de ejemplo incluyen ésteres (-C(O)-O-R) y carbonilos (-C(O)-).

50

[0047] "Heterocíclico" (o "heterocicloalquilo" o "heterociclilo") se refiere a un sistema de anillos monocíclico o multicíclico saturado no aromático que comprende 3 a 10 átomos de anillo (por ejemplo, 3 a 7 átomos de anillo), o 5 a 10 átomos de anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o de azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos. Ejemplos de heterocíclicos o heterocicloalquilos incluyen anillos que tienen 5 a 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz de heterocíclico o heterocicloalquilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocíclico o heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Cualquier átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Ejemplos no limitantes de anillos monocíclicos heterocíclicos o de heterocicloalquilo incluyen: piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidrotiopirranilo. El heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido. El heterociclilo puede estar sin sustituir. El heterociclilo puede estar sustituido. El anillo de heterociclilo sustituido puede

55

contener 1 sustituyente, o 1-2 sustituyentes, o 1-3 sustituyentes, o 1-4 sustituyentes, etc. Los sustituyentes que pueden estar presentes en el anillo de heterociclilo pueden seleccionarse de acilo (-C(O)-R), alcoxi (-O-R), alquilo, arilo, alquilamino (-N(H)-R y -N(R)R), alquiltio (-S-R), amino (-NH₂), azido (-N₂), boronilo (-B(R)R o -B(OH)₂ o -B(OR)₂), carboxi (-C(O)-OH), alcocarbonilo (-C(O)-OR), aminocarbonilo (-C(O)-NH₂), aminosulfonilo (-S(O)₂-NH₂), 5 alquilaminocarbonilo (-C(O)-N(H)R y -C(O)-N(R)R), ciano, halógeno (flúor, bromo, cloro, yodo), haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, heteroalquilo, hidroxilo (-OH), aciloxi (-O-C(O)-R), cetona (-C(O)-R), halometilcetona sustituida (-C(O)-CH_mX_n, donde m+n=3, X=F, Cl, Br), mercapto (-SH y -S-R) y nitro (-NO₂). El grupo R que puede ser, o puede ser parte del sustituyente unido al anillo heterocíclico, puede ser un grupo alquilo que tiene menos de aproximadamente 12 carbonos, alternativamente el grupo R puede ser un grupo alquilo inferior.

10

[0048] "Heterocicloalquilalquilo" significa un grupo heterocicloalquil-alquilo, en el que dicho heterocicloalquilo y dicho alquilo son como se han definido anteriormente, unido a un resto parental mediante el grupo alquilo.

[0049] "Heteroarilo" significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico aromático que comprende 5 a 14 15 átomos de anillo, o 5 a 10 átomos de anillo, en el que uno o más de los átomos de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. Los heteroarilos pueden contener 5 a 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tio antes del nombre de raíz de heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o de azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido correspondiente. Cualquier átomo de nitrógeno puede 20 estar opcionalmente cuaternizado. Ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen: piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo y benzotiazolilo. El 25 heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido. El heteroarilo puede estar sin sustituir. El heteroarilo puede estar sustituido. El anillo de heteroarilo sustituido puede contener 1 sustituyente, o 1-2 sustituyentes, o 1-3 sustituyentes, o 1-4 sustituyentes, etc. Los sustituyentes que pueden estar presentes en el anillo de heteroarilo pueden seleccionarse de acilo (-C(O)-R), alcoxi (-O-R), alquilo, arilo, alquilamino (-N(H)-R y -N(R)R), alquiltio (-S-R), amino (-NH₂), azido (-N₂), boronilo (-B(R)R o -B(OH)₂ o -B(OR)₂), carboxi (-C(O)-OH), alcocarbonilo (-C(O)-OR), aminocarbonilo (-C(O)-NH₂), aminosulfonilo (-S(O)₂-NH₂), alquilaminocarbonilo (-C(O)-N(H)R y -C(O)-N(R)R), ciano, halógeno (flúor, bromo, cloro, yodo), haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, heteroalquilo, hidroxilo (-OH), aciloxi (-O-C(O)-R), cetona (-C(O)-R), halometilcetona sustituida (-C(O)-CH_mX_n, donde m+n=3, X=F, Cl, Br), mercapto (-SH y -S-R) y nitro (-NO₂). El grupo R que puede ser, o puede ser parte del sustituyente unido al anillo de heteroarilo, puede ser un grupo alquilo que tiene menos de aproximadamente 12 carbonos, alternativamente el grupo R puede ser un grupo alquilo inferior.

35

[0050] "Heteroarilquilo" o "heteroarilalquilo" significa un grupo heteroaril-alquilo, en el que el heteroarilo y el alquilo son como se han descrito previamente. Heteroarilquilos preferidos pueden contener un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo, 2-(furano-3-il)etilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con el resto parental es mediante el alquilo.

40

[0051] "Hidroalquilo" significa un grupo HO-alquilo, en el que el alquilo se ha definido previamente. Hidroalquilos preferidos contienen alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos hidroalquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

45

[0052] "Hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

[0053] "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente divulgación con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, que incluyen enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más 50 moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" engloba tanto la fase en disolución como solvatos aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

[0054] Ejemplos de "fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad" (es decir, FARME) incluyen, 55 por ejemplo, metotrexato, aminopterina, sulfasalazina, leflunomida, agentes dirigidos a TNF α (por ejemplo, infliximab, etanercept y adalimumab), agentes dirigidos a IL-1 (por ejemplo, anakinra), agentes dirigidos a linfocitos B (por ejemplo, rituximab), agentes dirigidos a linfocitos T (por ejemplo, alefacept, efalizumab y CTLA4-Ig), inhibidores de la enzima convertidora de TNF α , inhibidores de la enzima convertidora de interleucina-1 e inhibidores de cinasas p38.

[0055] El término "otras clases de compuestos indicados para el tratamiento de artritis reumatoide", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, significa: compuestos seleccionados del grupo que consiste en: agentes dirigidos a IL-1 (por ejemplo, anakinra); agentes dirigidos a linfocitos B (por ejemplo, rituximab); agentes dirigidos a linfocitos T (por ejemplo, alefacept, efalizumab y CTLA4-Ig), inhibidores de la enzima convertidora de TNF α , inhibidores de la enzima convertidora de interleucina-1 e inhibidores de cinasas p38.

[0056] El compuesto que tiene la fórmula SX-682 forma sales que también están dentro del alcance de la presente divulgación. Se entiende que referencia al compuesto que tiene la fórmula SX-682 en el presente documento incluye referencia a sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, indica sales de ácido formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, además de sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Las sales pueden ser sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Pueden formarse sales del compuesto que tiene la fórmula SX-682, por ejemplo, haciéndola reaccionar con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en que precipita la sal o en un medio acuoso seguido de liofilización.

[0057] Sales de adición de ácido a modo de ejemplo incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tales como aquellos mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), undecanoatos, y similares. Adicionalmente, ácidos que son generalmente considerados adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles de compuestos farmacéuticos básicos se tratan, por ejemplo, por S. Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1)1-19; P. Gould, International J. Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su página web).

[0058] Sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

[0059] Todas aquellas sales de ácido y base pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la divulgación y todas las sales de ácido y base se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la divulgación.

[0060] El compuesto que tiene la fórmula SX-682 puede existir en formas no solvatadas y solvatadas, que incluyen formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente divulgación.

[0061] El compuesto que tiene la fórmula SX-682 y sales, solvatos y profármacos del mismo, puede existir en su forma tautómera (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas aquellas formas tautómeras se contemplan en el presente documento como parte de la presente divulgación.

[0062] También están dentro del alcance de la presente divulgación polimorfos de los compuestos de la presente divulgación (es decir, los polimorfos del compuesto que tiene la fórmula SX-682 están dentro del alcance de la presente divulgación).

[0063] Se describen en el presente documento profármacos del compuesto que tiene la fórmula SX-682 o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo.

[0064] Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) del compuesto que tiene la fórmula SX-682 (incluyendo aquellos de las sales, y solvatos de los compuestos), tales como aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, que incluyen formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, 5 atropisómeros, y formas diaestereoméricas, se contemplan dentro del alcance de la presente divulgación. Estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente divulgación pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros, u otros seleccionados. Los centros quirales de los compuestos en el presente documento pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones de la IUPAC 1974. El uso de los términos 10 "sal", "solvato", "profármaco", y similares, pretende aplicarse igualmente a la sal, solvato y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos desvelados.

[0065] Las clases de compuestos que pueden usarse como el agente quimioterapéutico (agente antineoplásico) incluyen: agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y sus derivados, hormonas y 15 esteroides (incluyendo análogos sintéticos), y sintéticos. Ejemplos de compuestos dentro de estas clases se dan a continuación.

[0066] Agentes alquilantes (incluyendo mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos): Mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, 20 pipobromano, trietileno-melamina, trietileno-fosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

[0067] Antimetabolitos (incluyendo antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa): metotrexato, aminopterina, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6- 25 mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina y gemcitabina.

[0068] Productos naturales y sus derivados (incluyendo alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfocinas y epipodofilotoxinas): Vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, paclitaxel (Taxol®), mitramicina, desoxicofornicina, 30 mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN- γ), etopósido y tenipósido.

[0069] Hormonas y esteroides (incluyendo análogos sintéticos): 17 α -Ethinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, tamoxifeno, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiseno, hidroxiprogesterona, 35 aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, zoladex.

[0070] Sintéticos (incluyendo complejos inorgánicos tales como complejos de coordinación de platino): Cisplatino, carboplatino, hidroxiiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol y 40 hexametilmelamina.

[0071] Métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos para aquellos expertos en la materia. Además, su administración se describe en la bibliografía estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en el "Physicians' Desk Reference (PDR)" (vademécum), por ejemplo, edición de 2008 (Thomson P D R, Montvale, N.J. 07645-1742, 45 25 EE.UU.).

[0072] Como se usa en el presente documento, un agente que afecta los microtúbulos es un compuesto que interfiere con la mitosis celular, es decir, que tiene un efecto antimitótico, afectando la formación y/o acción de microtúbulos. Tales agentes pueden ser, por ejemplo, agentes estabilizantes de microtúbulos o agentes que alteran 50 la formación de microtúbulos.

[0073] Los agentes que afectan los microtúbulos útiles en la presente divulgación son muy conocidos para aquellos de experto en la materia e incluyen, pero no se limitan a alocolchicina (NSC 406042), halicondrina B (NSC 609395), colchicina (NSC 757), derivados de colchicina (por ejemplo, NSC 33410), dolastatina 10 (NSC 376128), 55 maitansina (NSC 153858), rizoxina (NSC 332598), paclitaxel (Taxol, NSC 125973), derivados de Taxol (por ejemplo, derivados (por ejemplo, NSC 608832), tiocolchicina (NSC 361792), tritilcisteina (NSC 83265), sulfato de vinblastina (NSC 49842), sulfato de vincristina (NSC 67574), epotilona A, epotilona y discodermolida (véase Service, (1996) Science, 274:2009), estramustina, nocodazol, MAP4, y similares. Ejemplos de tales agentes también se describen en la bibliografía científica y de patentes, véanse, por ejemplo, Bulinski (1997) J. Cell Sci. 110:3055-3064; Panda

(1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10560-10564; Muhlradt (1997) Cancer Res. 57:3344-3346; Nicolaou (1997) Nature 387:268-272; Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8:973-985; Panda (1996) J. Biol. Chem. 271:29807-29812.

5 **[0074]** Particularmente, los agentes pueden ser compuestos con actividad de tipo paclitaxel. Éstos incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y derivados de paclitaxel (compuestos de tipo paclitaxel) y análogos. El paclitaxel y sus derivados están comercialmente disponibles. Además, métodos de preparación de paclitaxel y derivados y análogos de paclitaxel son muy conocidos para aquellos de experto en la materia (véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. 5.569.729; 5.565.478; 5.530.020; 5.527.924; 5.508.447; 5.489.589; 5.488.116; 5.484.809; 5.478.854; 5.478.736; 5.475.120; 5.468.769; 5.461.169; 5.440.057; 5.422.364; 5.411.984; 5.405.972 y 5.296.506).

10 **[0075]** Agentes adicionales que afectan los microtúbulos pueden evaluarse usando uno de muchos de tales ensayos conocidos en la técnica, por ejemplo, un ensayo semiautomático que mide la actividad de polimerización de tubulina de análogos de paclitaxel en combinación con un ensayo celular para medir el potencial de estos compuestos para bloquear las células en mitosis (véase Lopes (1997) Cancer Chemother. Pharmacol. 41:37-47).

15 **Actividad terapéutica**

[0076] Los moduladores de la actividad de neutrófilos pueden tener un gran beneficio terapéutico en varias indicaciones. En estados de enfermedad caracterizados por una respuesta de neutrófilo incorrectamente elevada, se indicaría un inhibidor de la actividad de neutrófilos. En pacientes que padecen, por ejemplo neutropenia, un agonista o activador de neutrófilos tiene beneficio clínico. La evaluación *in vivo* de los dos compuestos cabeza de serie SX-517 y SX-576 en el modelo de inflamación de bolsa de aire murina revelaron que se logró tanto actividad inhibidora como agonista sobre neutrófilos, dependiendo de la dosis administrada administra.

25 **Métodos de tratamiento**

[0077] Una realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende SX-682 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 **[0078]** Los compuestos como se reivindican son ventajosos en el tratamiento de enfermedades donde la quimiocina ELRCXC se une a CXCR2. Otra realización de la divulgación se refiere a un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de enfermedades mediadas por quimiocinas CXCR1/2 en un paciente en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto SX-682 reivindicado, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

35 **[0079]** Otra realización de la divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de enfermedades mediadas por quimiocinas CXCR1/2 en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente (a) una cantidad eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, simultáneamente o secuencialmente con (b) al menos un agente adicional, fármaco, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor útil para el tratamiento de enfermedades mediadas por quimiocinas CXCR1/2. Ejemplos del medicamento adicional, fármaco o agente incluyen, pero no se limitan a, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); inhibidores selectivos de COX-2; inhibidores de COX-1; inmunosupresores; esteroides; modificadores de la respuesta biológica; y otros agentes antiinflamatorios o terapéuticos útiles para el tratamiento de enfermedades
45 mediadas por quimiocinas CXCR1/2.

[0080] Otra realización es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por quimiocinas CXCR1/2 que comprende administrar (a) una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, simultáneamente o secuencialmente con (b) al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; fármacos antiinflamatorios no esteroideos; inhibidores selectivos de COX-2; inhibidores de COX-1; inmunosupresores; esteroides; modificadores de la respuesta biológica; y otros agentes antiinflamatorios o terapéuticos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por quimiocinas CXCR1 y/o CXCR2.

55 **[0081]** Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de cáncer en un paciente en necesidad de tal tratamiento, el método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. Otra realización de la presente divulgación es un

compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de cáncer que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, simultáneamente o secuencialmente con (a) al menos un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: (1) gemcitabina, (2) paclitaxel, (3) 5-fluorouracilo (5-FU), (4) ciclofosfamida, (5) temozolomida y (6) vincristina o (b) al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en (1) agentes que afectan los microtúbulos, (2) agentes antineoplásicos, (3) agentes antiangiogénesis, (4) inhibidores de cinasas de receptores de VEGF, (5) anticuerpos contra el receptor de VEGF, (6) interferón y (7) radiación.

[0082] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de asma en un paciente en necesidad de tal tratamiento, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad pulmonar (por ejemplo, EPOC, asma o fibrosis quística), en un paciente en necesidad de tal tratamiento, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) el compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, simultáneamente o secuencialmente con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: glucocorticoides, inhibidores de 5-lipoxigenasa, agonistas de beta-2-adrenorreceptores, antagonistas M1 muscarínicos, antagonistas M3 muscarínicos, antagonistas M2 muscarínicos, antagonistas de NK3, antagonistas de LTB4, antagonistas de cisteinil leucotrieno, broncodilatadores, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE, inhibidores de elastasa, inhibidores de MMP, inhibidores de fosfolipasa A2, inhibidores de fosfolipasa D, antagonistas de histamina H1, antagonistas de histamina H3, agonistas de dopamina, agonistas de adenosina A2, antagonistas de NK1 y NK2, agonistas de GALA- β , agonistas de nociceptina, expectorantes, agentes mucolíticos, descongestionantes, antioxidantes, anticuerpos anti-IL-8, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IgE, anticuerpos anti-TNF, IL-10, inhibidores de la molécula de adhesión y hormonas de crecimiento.

[0083] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, simultáneamente o secuencialmente con (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: acetato de glatiramer, glucocorticoides, metotrexato, azotioprina, mitoxantrona e inhibidores selectivos de CB2.

[0084] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de esclerosis múltiple que comprenden administración simultánea o secuencial de una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) el compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: metotrexato, ciclosporina, leflunimida, sulfasalazina, β -metasona, β -interferón, acetato de glatiramer, prednisona, etanercept e infliximab.

[0085] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de artritis reumatoide en un paciente en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

[0086] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de artritis reumatoide en un paciente en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en combinación con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de COX-2, inhibidores de COX-1, inmunosupresores (por ejemplo, metotrexato, aminopterina, ciclosporina, leflunimida y sulfasalazina), esteroides (por ejemplo, betametasona, cortisona y dexametasona), inhibidores de PDE 4, compuestos anti-TNF-alfa, inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimiocinas, agentes selectivos de CB2 y otras clases de compuestos indicados para el tratamiento de artritis reumatoide.

[0087] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de accidente cerebrovascular y lesión por isquemia-reperusión en un paciente en necesidad de tal tratamiento, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) el compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,

simultáneamente o secuencialmente con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: trombolíticos (por ejemplo, tenecteplasa, TPA, alteplasa), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, gpIIb/IIIa), antagonistas (por ejemplo, abciximab y eptifibatida), anticoagulantes (por ejemplo, heparina), y otros compuestos indicados para el tratamiento de accidente cerebrovascular y lesión por isquemia-reperusión.

5

[0088] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de accidente cerebrovascular y lesión por isquemia-reperusión en un paciente en necesidad de tal tratamiento, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) el compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo

10 simultáneamente o secuencialmente con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: tenecteplasa, TPA, alteplasa, abciximab, eptifibatida y heparina.

[0089] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de psoriasis en un paciente en necesidad de tal tratamiento, comprendiendo el método

15 administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: a) el compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, simultáneamente o secuencialmente con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: inmunosupresores (por ejemplo, metotrexato, aminopterina, ciclosporina, efalizumab, alefacept, leflunimida y sulfasalazina), esteroides (por ejemplo, β -metasona) y compuestos anti-TNF α (por ejemplo, etanercept e infliximab).

20

[0090] La presente divulgación también proporciona un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de enfermedad o afección mediada por CXCR1/2 seleccionada del grupo que consiste en: dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico y dolor neuropático), inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis atópica, asma, displasia broncopulmonar, EPOC,

25 enfermedad respiratoria del adulto, artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por Gram-negativas, síndrome de choque tóxico, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperusión, lesión por reperusión renal, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad de Alzheimer, reacción injerto contra huésped (es decir, enfermedad injerto contra huésped), rechazos de aloinjerto (por ejemplo, rechazo agudo del aloinjerto y rechazo crónico del aloinjerto), malaria, síndrome disneico

30 agudo, reacción de hipersensibilidad de tipo retardada, aterosclerosis, isquemia cerebral, isquemia cardíaca, osteoartritis, esclerosis múltiple, reestenosis, angiogénesis, angiogénesis asociada a crecimiento tumoral, osteoporosis, gingivitis, virus respiratorios, virus del herpes, virus de la hepatitis, VIH, virus asociado al sarcoma de Kaposi (es decir, sarcoma de Kaposi), meningitis, fibrosis quística, parto prematuro, tos, prurito, fallo multiorgánico, traumatismo, distensiones musculares, esguinces, contusiones, artritis psoriásica, herpes, encefalitis, vasculitis del

35 SNC, lesión cerebral traumática, tumores sistémicos, tumores del SNC, tumores dependientes de la angiogénesis para el crecimiento, leucopenia y neutropenia, leucopenia y neutropenia inducidas por quimioterapia, infecciones oportunistas asociadas a neutropenia o leucopenia, hemorragia subaracnoidea, traumatismo posquirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, enfermedad ocular angiogénica, inflamación

40 ocular, retinopatía de prematuridad, retinopatía diabética, degeneración macular con el tipo húmedo preferido, neovascularización de la córnea, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas, úlceras duodenales, celiaquía, esofagitis, glositis, obstrucción de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias (es decir, hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquiectasia, bronquiolitis, bronquiolitis obliterante, bronquitis crónica, cardiopatía pulmonar, disnea, enfisema, hipercapnia, hiperinsuflación, hipoxemia, inflamaciones inducidas por

45 hiperoxia, hipoxia, reducción del volumen pulmonar quirúrgico, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, peritonitis asociada a diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC), ehrlichiosis granulocítica, sarcoidosis, enfermedad de las vías respiratorias pequeñas, discordancia de la ventilación-perfusión, sibilancias, escalofríos, gota, hepatopatía alcohólica, lupus, terapia de las quemaduras (es decir, el tratamiento de quemaduras), periodontitis, cáncer, lesión por trasplante-reperusión y rechazo temprano del trasplante (por ejemplo, rechazo

50 agudo del aloinjerto) en un paciente en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

[0091] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un

55 método de tratamiento de enfermedades tales como rechazos de aloinjerto, rechazos de trasplante tempranos, sordera autoinmune, miocarditis, neuropatías, enfermedades autoinmunitarias y síndromes de vasculitis en la que dichos:

(a) rechazos de aloinjerto están seleccionados del grupo que consiste en rechazos agudos de aloinjerto y rechazos

crónicos de aloinjerto;

(b) rechazo temprano del trasplante es un rechazo agudo del aloinjerto;

(c) sordera autoinmune es enfermedad de Meniere;

(d) miocarditis es miocarditis viral;

5 (e) las neuropatías están seleccionadas del grupo que consiste en neuropatía por IgA, neuropatía membranosa y neuropatía idiopática;

(f) las enfermedades autoinmunitarias son anemias; y

(g) los síndromes de vasculitis están seleccionados del grupo que consiste en arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet y granulomatosis de Wegener.

10

[0092] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de EPOC en un paciente en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

15

[0093] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de artritis en un paciente en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

20

[0094] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de osteoartritis en un paciente en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

25

[0095] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de dolor en un paciente en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

30

[0096] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de dolor en un paciente en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: AINE, inhibidores de COXIB (por ejemplo, inhibidores de COX-1 y COX-2), antidepresivos y anticonvulsivos.

35

[0097] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de dolor agudo en un paciente en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

40

[0098] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de dolor inflamatorio agudo en un paciente en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

45

[0099] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de dolor inflamatorio crónico en un paciente en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho-paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

50

[0100] Otra realización de la presente divulgación es un compuesto como se reivindica para su uso en un método de tratamiento de dolor neuropático en un paciente en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto reivindicado que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

55

[0101] Otra realización de la presente divulgación es una composición farmacéutica que comprende el compuesto que tiene la fórmula SX-682, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y al menos

otro agente, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor desvelado anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0102] En general, los compuestos usados para tratar dolor tendrán actividad antagonista de CXCR1/2.

5

[0103] Los AINE son muy conocidos para aquellos expertos en la materia y pueden usarse en sus dosificaciones y pautas posológicas conocidas. Ejemplos de AINE incluyen, pero no se limitan a: piroxicam, ketoprofeno, naproxeno, indometacina e ibuprofeno. Los inhibidores de COXIB son muy conocidos para aquellos expertos en la materia y puede usarse en sus dosificaciones y pautas posológicas conocidas. Ejemplos de inhibidores de COXIB incluyen, pero no se limitan a: rofecoxib y celecoxib. Los antidepresivos son muy conocidos para aquellos expertos en la materia y puede usarse en sus dosificaciones y pautas posológicas conocidas. Ejemplos de antidepresivos incluyen, pero no se limitan a: amitriptilina y nortriptilina. Los anticonvulsivos son muy conocidos para aquellos expertos en la materia y puede usarse en sus dosificaciones y pautas posológicas conocidas. Ejemplos de anticonvulsivos incluyen, pero no se limitan a: gabapentina, carbamazepina, pregabalina y lamotragina.

10

15

Composiciones farmacéuticas

[0104] Para preparar composiciones farmacéuticas a partir del compuesto de fórmula SX-682, vehículos farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser tanto sólidos como líquidos. Preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar comprendidos de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de principio activo. Se conocen en la técnica vehículos sólidos adecuados, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, celulosa microcristalina, azúcar o lactosa. Pueden usarse comprimidos, polvos, sellos y cápsulas como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración por vía oral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación de diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md.

20

25

[0105] Preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo puede mencionarse agua o disoluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificantes para disoluciones, suspensiones y emulsiones orales. Preparaciones en forma líquida también pueden incluir disoluciones para administración intranasal. Preparaciones en forma líquida también pueden incluir disolución en sistemas de administración de fármacos auto-emulsionantes basados en lípidos (SEDDS) tales como Labrasol® o Gelucire® para administración por vía oral.

30

35

[0106] Preparaciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir disoluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

40

[0107] También están incluidas preparaciones en forma sólida que están previstas para convertirse, poco antes de uso, en preparaciones en forma líquida para tanto administración oral como parenteral. Tales formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones.

[0108] El compuesto de fórmula SX-682 también puede ser administrados por vía transdérmica. La composición transdérmica puede tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y puede incluirse en un parche transdérmico de la matriz o tipo depósito como es convencional en la materia para este fin.

45

[0109] El compuesto de fórmula SX-682 puede administrarse por vía oral.

50

[0110] Una preparación farmacéutica adecuada está en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el fin deseado.

[0111] La cantidad de compuesto activo de fórmula SX-682 en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 750 mg, o de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 250 mg, según la aplicación particular.

55

[0112] La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de los requisitos del paciente y la gravedad

de la afección que está tratándose. La determinación de la pauta posológica apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia de la materia. Por comodidad, la dosificación total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según se requiera.

5 **[0113]** La cantidad y frecuencia de administración del compuesto de fórmula SX-682 y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se regularán según el criterio del especialista que considera factores tales como la edad, afección y tamaño del paciente, además de la gravedad de los síntomas que están tratándose. Una pauta posológica diaria recomendada típica para administración por vía oral puede oscilar de aproximadamente 0,04 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas, o administrada preferentemente como una
10 dosis única una vez al día. También es preferible una dosis de una vez a la semana y de dos veces a la semana.

[0114] La cantidad y frecuencia de administración del compuesto de fórmula SX-682 y los agentes quimioterapéuticos y/o la radioterapia se regularán según el criterio del especialista (médico) que considera factores tales como la edad, afección y tamaño del paciente, además de la gravedad de la enfermedad que está tratándose.
15 Una pauta posológica del compuesto que tiene la fórmula SX-682 puede ser administración por vía oral de 10 mg a 2000 mg/día, o 10 a 1000 mg/día, o 50 a 600 mg/día, en dos a cuatro (o dos) dosis divididas, para bloquear el crecimiento tumoral. También puede usarse terapia intermitente (por ejemplo, una semana de cada tres semanas o tres semanas de cada cuatro semanas).

20 **[0115]** El agente quimioterapéutico y/o la radioterapia pueden administrarse según protocolos terapéuticos muy conocidos en la técnica. Será evidente para aquellos expertos en la materia que la administración del agente quimioterapéutico y/o la radioterapia pueden variarse dependiendo de la enfermedad que está tratándose y los efectos conocidos del agente quimioterapéutico y/o la radioterapia sobre esa enfermedad. Por tanto, según el conocimiento del profesional clínico experto, los protocolos terapéuticos (por ejemplo, cantidades de dosificación y
25 veces de administración) pueden variarse en vista de los efectos observados de los agentes terapéuticos administrados (es decir, agente antineoplásico o radiación) sobre el paciente, y en vista de las respuestas observadas de la enfermedad a los agentes terapéuticos administrados.

[0116] Si el compuesto de fórmula SX-682, y el agente quimioterapéutico y/o la radiación no se administra
30 simultáneamente o esencialmente simultáneamente, entonces el orden inicial de administración del compuesto de fórmula SX-682 y el agente quimioterapéutico y/o radiación puede no ser importante. Así, el compuesto de fórmula SX-682 puede administrarse primero, seguido de la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación; o el agente quimioterapéutico y/o la radiación pueden administrarse primero, seguido de la administración del compuesto de fórmula SX-682. Esta administración alterna puede repetirse durante un protocolo de tratamiento único. La
35 determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de la administración de cada agente terapéutico durante el protocolo de tratamiento, están perfectamente dentro del conocimiento del médico experto después de la evaluación de la enfermedad que está tratándose y la afección del paciente.

[0117] Por ejemplo, el agente quimioterapéutico y/o la radiación pueden administrarse primero,
40 especialmente si es un agente citotóxico, y entonces continúa el tratamiento con la administración del compuesto que tiene la fórmula SX-682 seguido, donde se determine ventajoso, por la administración del agente quimioterapéutico y/o la radiación, etc., hasta que se complete el protocolo de tratamiento.

[0118] La elección particular del compuesto de fórmula SX-682 y el agente quimioterapéutico y/o la radiación
45 dependerán del diagnóstico de los especialistas y su criterio de la afección del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado.

[0119] Por tanto, en general, el compuesto de fórmula SX-682 y el agente quimioterapéutico no tienen que administrarse en la misma composición farmacéutica, y pueden, debido a diferentes características físicas y
50 químicas, tener que administrarse por diferentes vías. Por ejemplo, el compuesto de fórmula SX-682 puede administrarse por vía oral para generar y mantener buenos niveles en sangre del mismo, mientras que el agente quimioterapéutico puede administrarse por vía intravenosa. La determinación del modo de administración y la conveniencia de administración, cuando sea posible, en la misma composición farmacéutica, están perfectamente dentro del conocimiento del especialista experto. La administración inicial puede hacerse según protocolos
55 establecidos conocidos en la técnica, y entonces, basándose en los efectos observados, la dosificación, modos de administración y tiempos de administración pueden ser modificados por el especialista experto.

[0120] Así, según la experiencia y conocimiento, el médico en ejercicio puede modificar cada protocolo para la administración de un componente (agente terapéutico; es decir, el compuesto de fórmula SX-682, agente

quimioterapéutico o radiación) del tratamiento según las necesidades individuales del paciente, a medida que progresa el tratamiento.

[0121] El especialista, al determinar si el tratamiento es eficaz o no a la dosificación administrada, considerará el bienestar general del paciente, además de signos más definidos tales como alivio de síntomas relacionados con la enfermedad, inhibición del crecimiento tumoral, encogimiento real del tumor, o inhibición de metástasis. El tamaño del tumor puede medirse por métodos convencionales tales como estudios radiológicos, por ejemplo, TAC o IRM, y pueden usarse mediciones sucesivas para determinar si el crecimiento del tumor se ha retardado o no o incluso invertido. También pueden usarse el alivio de síntomas relacionados con la enfermedad tales como el dolor, y la mejora en la afección general, para ayudar a determinar la eficacia del tratamiento.

Ejemplo de síntesis 1: Síntesis de N-(4-fluorofenil)-2-cloro-pirimidinamida **3**

[0122]

15



[0123] Se suspendió ácido 2-cloro-pirimidin-5-carboxílico **1** (3,16 g, 20 mmol) en diclorometano (40 ml), y se añadió cloruro de oxalilo (3,30 g, 26 mmol), seguido de dimetilformamida (3 gotas) como catalizador. La reacción empezó a desprender vigorosamente gas. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió 4-fluoroanilina, se observó otra vez burbujeo vigoroso y la mezcla de reacción se calentó considerablemente. Se añadió trietilamina, e inmediatamente se formó un precipitado floculento. La mezcla de reacción se calentó a reflujo una vez más durante otra hora, se retiró del calor y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y la fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, agua, HCl 1 N, agua, cloruro sódico saturado, luego se secó sobre sulfato de sodio. El líquido se filtró, y se evaporó dando 3,44 g (68 %) del compuesto **3** como un sólido amarillo claro. ESI-MS $m/z = 252,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo de síntesis 2: Síntesis del producto intermedio **4** de (4-fluoro-fenil)-amida de ácido 2-mercapto-pirimidin-5-carboxílico

[0124]

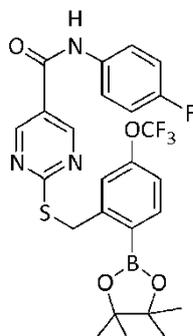


[0125] En un matraz redondo, se suspendieron (4-fluorofenil)-amida de ácido 2-cloro-pirimidin-5-carboxílico **3** (2,52 g, 10,0 mmol) e hidrógeno sulfuro de sodio anhidro (1,22 g, 21,8 mmol) en dimetilformamida anhidra (20 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción viró a un color verde oscuro. Después de 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y se transfirió a un embudo de decantación. Después de separarse las capas, se lavó la capa de acetato de etilo dos veces con una mezcla 2:1 de agua y 5 % de bicarbonato sódico. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con HCl 1 N precipitando un sólido amarillo. La suspensión se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces el precipitado se recogió por filtración a vacío, aclarando con agua. El sólido amarillo se secó durante la noche en un desecador a vacío dando 2,3 g (92 %) del producto intermedio de tiopirimidinamida **4**. ESI-EM $m/z = 250,0$ $[M+H]^+$. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,77 (bs, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,24 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H).

45

Ejemplo de síntesis 3: Síntesis de derivado de éster de pinacol **5**

[0126]

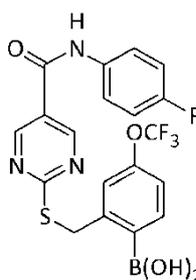


[0127] Se suspendieron el producto intermedio 4 de (4-fluoro-fenil)-amida de ácido 2-mercapto-pirimidin-5-carboxílico (2,32 g, 9,3 mmol) y ácido 2-bromometil-4-trifluorometoxi-fenilborónico, éster de pinacol (3,85 g, 10,1 mmol) en DMF anhidra (20 ml). Se usó sonicación para disolver los compuestos. Al matraz de reacción se añadió trietilamina (2,8 ml, 20,1 mmol) y se formó un precipitado (trietilamina-HBr) inmediatamente. La reacción se dispuso en capas con gas nitrógeno y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 3,75 h. La reacción se vertió en agua (500 ml) y se dispuso en capas con acetato de etilo. La disolución bifásica se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó adicionalmente con acetato de etilo y salmuera. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron por gravedad y se secaron a vacío dando 5,7 g (>100 %, 93 % puro por CL-EM) de un aceite rojo, (4-fluoro-fenil)-amida de ácido 2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometoxi-bencilsulfanil]-pirimidin-5-carboxílico **6**. ESI-EM $m/z = 550,1 [M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,52 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 3H), 4,72 (s, 2H), 1,32 (s, 12H). El espectro de RMN también contuvo picos de acuerdo con la presencia de DMF residual. El producto se llevó adelante sin más purificación.

Ejemplo de síntesis 4: Síntesis del compuesto SX-682

20

[0128]



25 [0129] Se obtuvo SX-682 por desprotección del éster de pinacol de ácido borónico usando un método modificado de Yuen et al, Tetrahedron Letters 46:7899-7903. El compuesto **6** (5,66 g, 10,3 mmol, 1 eq.) se disolvió en metanol (100 ml). El recipiente de reacción se cargó con hidrógeno fluoruro de potasio acuoso 4,5 M (11,5 ml, 5 eq.) y la disolución naranja resultante se agitó durante 1 hora. El metanol se eliminó mediante evaporación rotatoria a temperatura ambiente y la mezcla resultante de sólidos amarillos y blanquecinos se suspendió en acetona. La suspensión se filtró por gravedad para eliminar las sales insolubles, y se añadió la disolución amarilla clara resultante mediante pipeta a un matraz de agua (2 l) y se dispuso en el refrigerador. Después de enfriarse durante aproximadamente 1,5 horas, el precipitado blanquecino resultante se recogió por filtración a vacío, aclarando con agua. El embudo se secó durante la noche en un desecador a vacío proporcionando 3,87 g (80 % de rendimiento, >99 % de pureza por CL-EM) de (4-fluoro-fenil)-amida de ácido 2-(ácido 2-borónico-5-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-pirimidin-5-carboxílico. ESI-MS $m/z = 468,1 [M+H]^+$. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H), 9,09 (s, 2H), 8,33 (bs, 2H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 3H), 4,70 (s, 2H).

Ejemplo de farmacología 1: Inhibición *in vitro* de la liberación de calcio intracelular por SX-682

[0130] Un ensayo *in vitro* mostró la inhibición de la liberación de calcio intracelular mediada por CXCR1/2 por SX-682. Brevemente, se suspendieron células (o bien neutrófilos humanos aislados o células RBL establemente transfectadas con o bien CXCR1 o CXCR2) en HBSS⁻ (sin Ca²⁺ y Mg²⁺) que contenía HEPES 10 mM y colorante FLIPR Calcium 3 (3,1 x 10⁷ células en volumen total 1,7 ml). Las células se tomaron en alícuotas (200 µl de la suspensión de células por tubo, 8 tubos total) y se añadieron 2 µl del compuesto diseñado (con diluciones apropiadas) a cada uno de los 6 tubos. Como controles, se añadieron 2 µl de DMSO (1 % de concentración final) a otros 2 tubos. Las células se incubaron durante 30 min a 37 °C. Después de la carga de colorante, los tubos se centrifugaron a 6.000 rpm durante 1 min, se eliminó el sobrenadante y el sedimento de células se resuspendió en 200 µl de HBSS⁺ (con Ca²⁺ y Mg²⁺) que contenía HEPES 10 mM. El compuesto de prueba o DMSO (control) se añadió otra vez a las mismas concentraciones que se usaron durante la carga de células. La suspensión de células se tomó en alícuotas en una placa de lectura de 96 pocillos (Coming) en un volumen de 90 µl (10⁵ células/pocillo). La placa de compuesto tuvo el agonista (CXCL8 en HBSS⁻) o HBSS⁻ (control). Después de 15 s de lectura del nivel basal de fluorescencia por FlexStation II, se transfirieron automáticamente 10 µl de CXCL8 o HBSS⁻ de la placa de compuesto a la placa de lectura (la concentración final de CXCL8 fue 25 nM). Se monitorizaron los cambios en la fluorescencia ($\lambda_{ex} = 485 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 525 \text{ nm}$) cada 5 s durante 240 a 500 s a temperatura ambiente.

[0131] Se usó el máximo cambio en la fluorescencia, expresado en unidades arbitrarias con respecto al nivel inicial (Máx-Mín) para determinar la respuesta de CXCL8. Se normalizó el efecto de cada compuesto sobre la respuesta de CXCL8 y se expresó como un porcentaje del control de DMSO, que se designó como el "100 % de respuesta". Se determinaron el ajuste a curva y el cálculo de la concentración inhibidora de compuesto que reduce el nivel de la respuesta de CXCL8 el 50 % (CI₅₀), o la concentración de compuesto agonista que aumenta el nivel de liberación de calcio el 50 % del cambio máximo inducido por el agonista (CE₅₀), por análisis de regresión no lineal de las curvas de dosis-respuesta generadas usando Prism 4 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

[0132] La CI₅₀ media (\pm EE) para SX-682 (n = 4) fue 42 \pm 3 nM, 20 \pm 2 nM y 55 \pm 6 nM en células RBL transfectadas con CXCR1 ('CXCR1', cuadrados), células RBL transfectadas con CXCR2 ('CXCR2', triángulos invertidos) y neutrófilos humanos ('PMN humanos', círculos), respectivamente (véase la Figura 1).

30 Ejemplo de farmacología 2: SX-682 presenta inhibición sostenida resistente al lavado de liberación de calcio intracelular

[0133] SX-682 contiene un resto de ácido borónico que tiene el potencial de formar un enlace covalente transitorio con cadenas laterales de aminoácidos que llevan hidroxilo en el sitio de unión de su proteína diana. Sin desear quedar ligado a teoría, los presentes inventores supusieron que un enlace covalente transitorio tal en el sitio de unión de SX-682 podría producir la inhibición de CXCR1/2 que era sostenida después del lavado del inhibidor. Si la inhibición es sostenida *in vitro* después del lavado de SX-682, la inhibición también puede ser sostenida *in vivo* después de que SX-682 se haya eliminado del plasma, una propiedad que permitiría pautas posológicas del paciente poco frecuentes (por ejemplo, una vez al día, dos veces a la semana y una vez a la semana). Pautas posológicas poco frecuentes son realizaciones preferidas.

[0134] Con el fin de probar esta hipótesis, se incubaron células RBL (10⁷ células/ml) establemente transfectadas con o bien CXCR1 o CXCR2 (1) con SX-682 a diversas concentraciones durante 30 minutos a 37 °C, (2) se lavaron y resuspendieron en tampón de ensayo (RPMI/2 % de suero) a temperatura ambiente, y (3) se ensayaron para la respuesta de calcio mediada por CXCL8 en momentos de tiempo hasta 12 h después del lavado de inhibidor. Las concentraciones de SX-682 probadas fueron 0 (control positivo), 0 (control negativo), 0,4, 2 y 10 µM. 30 minutos antes de cada momento de tiempo, se extrajo una alícuota de 56,25 µl de las células y se cargó durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad con reactivo FLIPR-3 (262,5 µl por tubo). Tras la incubación con FLIPR-3, las células se ensayaron para la liberación de calcio intracelular mediada por CXCL8 como se describe en el Ejemplo de farmacología 1.

[0135] De acuerdo con la hipótesis de los presentes inventores, SX-628 presentó inhibición del flujo de calcio intracelular mediado por CXCL8 en células RBL establemente transfectadas con o bien CXCR1 (véase Figura 2) o CXCR2 (véase Figura 3) que fue sostenida durante al menos 12 horas después del lavado de SX-682.

55 Ejemplo de farmacología 3: SX-682 presenta actividad pronunciada en el modelo de rata de inflamación pulmonar

[0136] Se ensayó SX-682 en un modelo *in vivo* de rata de inflamación pulmonar. La actividad en este modelo

de inflamación pulmonar proporciona evidencia que respalda el uso de SX-682 en el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias pulmonares, que incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y displasia broncopulmonar (DBP). En este experimento, se administraron ratas Sprague-Dawley (n = 4 por cohorte) por vía intravenosa solo una vez a t = 0 con o bien control de vehículo (dimetilformamida/PEG400/solución salina, 40:40:20), control de inhibidor positivo (SX-576, 1 mg/kg) o el compuesto de prueba (SX-682, 1 mg/kg). Las ratas se pusieron entonces al aire (grupo de exposición negativa; control de vehículo solo) o 1 ppm de ozono (grupo de exposición positiva; control de vehículo, control de inhibidor positivo SX-576, y compuesto de prueba SX-682) durante 4 horas. Entonces, las ratas se sacrificaron a t = 24 horas y se recogió el líquido de lavado broncoalveolar (BALF). Las células se centrifugaron, se tiñeron con Wright-Giemsa y se contaron. En el grupo de exposición negativa, no se observaron neutrófilos cuando se tiñeron. En las ratas expuestas a ozono tratadas con vehículo, sin embargo, hubo una brusca entrada de neutrófilos de aproximadamente 14.000 por ml de BALF (véase Figura 4). A diferencia, tanto SX-576 como SX-682 (cada uno a 1 mg/kg) disminuyeron significativamente la entrada de neutrófilos en los pulmones en comparación con las ratas de control tratadas con vehículo solo (Figura 4). De los dos inhibidores probados, SX-682 presentó una inhibición notablemente más robusta de la quimiotaxis de neutrófilos (Figura 4). En particular, la inhibición de la entrada de neutrófilos en BALF fue sostenida durante 24 horas después de solo una dosis única de 1 mg/kg de SX-682. Estos resultados proporcionan evidencia de que SX-682 es un potente inhibidor de la quimiotaxis de neutrófilos pulmonares *in vivo*, y es eficaz para tratar enfermedades con un elevado componente de inflamación pulmonar, como EPOC en un modelo *in vivo* predictivo.

20 Ejemplo de estabilidad metabólica 1: Elevada estabilidad microsómica de SX-682

[0137] Los microsomas del hígado son un modelo *in vitro* para el metabolismo *in vivo* y eliminación de un fármaco por el sistema de citocromo P450 del hígado (e intestino). La estabilidad de un compuesto en los microsomas del hígado *in vitro* es predictiva de su metabolismo y eliminación *in vivo*. Los presentes inventores examinaron la estabilidad de SX-682 en microsomas del hígado junto con varios otros cogéneres para cuantificar la estabilidad microsómica de SX-682 e identificar posibles relaciones de estructura-actividad (SAR) predictivas de estabilidad o inestabilidad (véase Figura 5).

[0138] Los compuestos se incubaron por duplicado con microsomas del hígado humano a 37 °C. La reacción contuvo proteína microsómica en fosfato de potasio 100 mM, NADPH 2 mM, MgCl₂ 3 mM, pH 7,4. Se realizó un control para cada compuesto omitiendo NADPH para detectar la degradación independiente de NADPH. Se extrajo una alícuota de cada reacción experimental y de control a 0, 10, 20, 30 y 60 minutos y se mezcló con un volumen igual de disolución de parada enfriada en hielo (0,3 % de ácido acético en acetonitrilo que contiene haloperidol, diclofenaco, u otro patrón interno). Las reacciones detenidas se incubaron durante al menos diez minutos a -20 °C, y se añadió un volumen adicional de agua. Las muestras se centrifugaron para eliminar la proteína precipitada, y los sobrenadantes se analizaron por CL-EM/EM para cuantificar el compuesto restante. Los datos se convirtieron en el porcentaje restante dividiendo entre el valor de concentración a tiempo cero. Los datos se ajustaron a un modelo de descomposición de primer orden para determinar la semivida. Se calculó la eliminación intrínseca a partir de la semivida y las concentraciones de proteína: $CL_{int} = \ln(2)/(t_{1/2} [\text{proteína microsómica}])$.

[0139] Los resultados se muestran en la Tabla 1. Sorprendentemente, SX-682 fue notablemente más estable que SX-671 o SX-576 (semivida 6 veces más grande), aún cuando el último es estructuralmente idéntico excepto por un nitrógeno del anillo. Por otra parte, la introducción de un nitrógeno del anillo fue insuficiente solo para conferir la estabilidad observada con SX-682 como se demuestra por SX-677 y SX-678, que tienen semividas que son 2 veces y 5 veces más pequeñas que SX-682, respectivamente. Más sorprendente es que eliminar el nitrógeno del anillo en SX-517 dio una semivida incluso más grande que la de SX-682. Los resultados en conjunto condujeron a no SAR predictiva de la sorprendente estabilidad de SX-682.

Tabla 1. Estabilidad en microsomas de hígado humano (dependiente de NADPH)

Parámetro	SX-517	SX-576	SX-671	SX-677	SX-678	SX-682
CL _{int} ^a (µl/min mg)	3,4	45,7	16,2	15,9	33,4	2,1
t _{1/2} ^b (min)	405	50	143	145	69,2	325

^a Eliminación intrínseca microsómica.

^b Semivida.

50

Ejemplo de estabilidad metabólica 2: Elevada estabilidad en plasma de SX-682

[0140] Se estudiaron adicionalmente la estabilidad *in vitro* de SX-682 y los congéneres del Ejemplo de estabilidad metabólica 1 (Figura 5) en plasma humano. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 5 µl de

una disolución madre de DMSO 500 μM a 495 μl de disolución de plasma precalentada dando una concentración final de 5 μM . Los ensayos se realizaron en un bloque térmico a 37 $^{\circ}\text{C}$ y se realizaron por duplicado. Se tomaron muestras (50 μl) a 0, 30, 60, 120, 240 min y se añadieron a 150 μl de acetonitrilo con el fin de desproteínizar el plasma. Las muestras se sometieron a mezcla con vórtex durante 1 min y luego a centrifugación durante 15 min a 5 14.000 rpm. Los sobrenadantes claros se analizaron por CL-EM.

[0141] Se calculó la semivida en plasma *in vitro* ($t_{1/2}$) usando la expresión $t_{1/2} = \ln(2)/b$, donde b es la pendiente encontrada en el ajuste lineal del logaritmo natural de la fracción que queda de compuesto parental frente al tiempo de incubación.

10

[0142] Los resultados se muestran en la Tabla 2. En el caso de estabilidad en plasma, SX-682 es aproximadamente tan estable como SX-576 en contraste con su estabilidad notablemente potenciada en microsomas del hígado. Aparentemente, eliminar el nitrógeno del anillo tiene poco impacto sobre la estabilidad en plasma. Por otra parte, también cambiar el azufre a oxígeno en SX-671 produjo una pronunciada reducción de 35 15 veces en la semivida en plasma. Sin embargo, el solo mantener el azufre es insuficiente para mantener la estabilidad en plasma como se ilustra por SX-517, que mantiene el azufre pero elimina el grupo F_3CO del anillo y produce una reducción de 5 veces en la semivida en plasma.

Tabla 2. Estabilidad en plasma humano (incubación a 37 $^{\circ}\text{C}$, detección por CL-EM/EM)

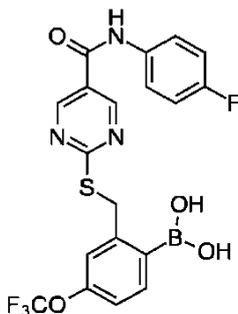
Parámetro	SX-517	SX-576	SX-671	SX-677	SX-678	SX-682
$t_{1/2}^b$ (min)	113	533	21	2310	3465	693

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula SX-682 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo

5



SX-682

2. Una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1.
- 10 3. Una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto está en un polvo, disolución, suspensión, emulsión o depositado sobre la superficie de un excipiente farmacéutico adecuado para inhalación o administración por vía oral.
4. El compuesto de la reivindicación 1 para uso como un medicamento.
- 15 5. El compuesto para el uso según la reivindicación 4, en el que el medicamento es para uso por vía oral, por vía transdérmica, por vía parenteral, por vía intranasal o por inhalación.
6. El compuesto para el uso según la reivindicación 4, en el que el medicamento comprende de 0,01 mg a 1000 mg del compuesto que tiene la fórmula SX-682.
- 20 7. El compuesto para el uso según la reivindicación 4, en el que el medicamento comprende una dosis de 0,01 mg a 750 mg del compuesto que tiene la fórmula SX-682.
- 25 8. El compuesto para el uso según la reivindicación 4, en el que el medicamento comprende una dosis de 0,01 mg a 500 mg del compuesto que tiene la fórmula SX-682.
9. El compuesto para el uso según la reivindicación 6, en el que la dosis diaria es de 0,04 mg a 4000 mg.
- 30 10. El compuesto para el uso según la reivindicación 6, en el que la dosis diaria es de 10 mg a 2000 mg.
11. El compuesto para el uso según la reivindicación 6, en el que la dosis diaria es de 10 mg a 1000 mg.
12. El compuesto para el uso según la reivindicación 6, en el que la dosis diaria es de 50 mg a 600 mg.
- 35 13. El compuesto de la reivindicación 1, para su uso en medicina como un modulador de la actividad de neutrófilos.
14. El compuesto para el uso según la reivindicación 13 para uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios y neoplásicos.
- 40 15. El compuesto para el uso según la reivindicación 14 para uso en combinación con un agente quimioterapéutico.

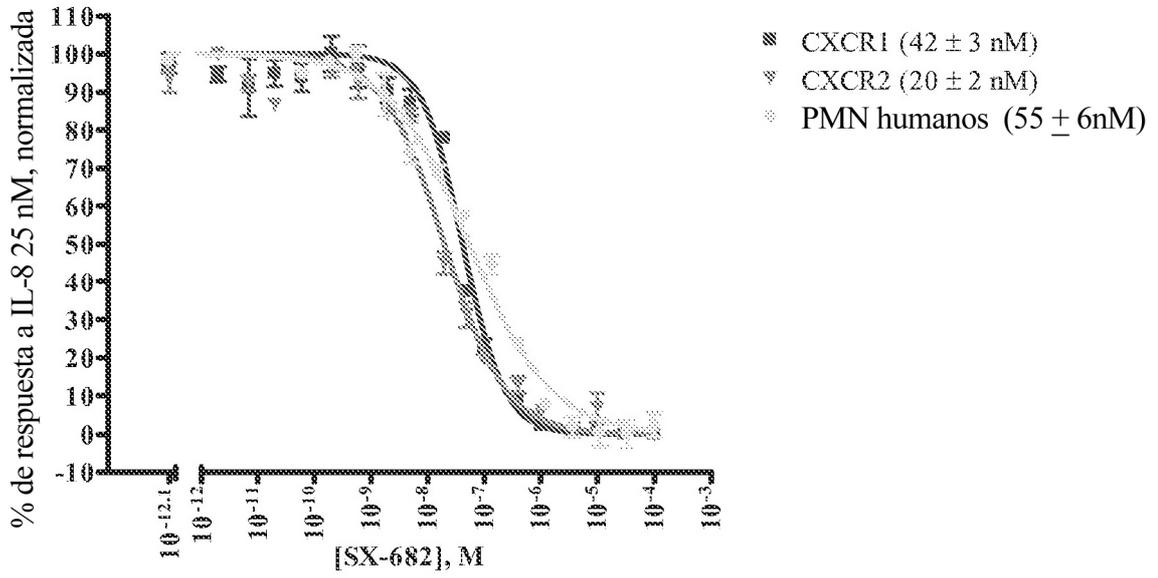


FIG. 1

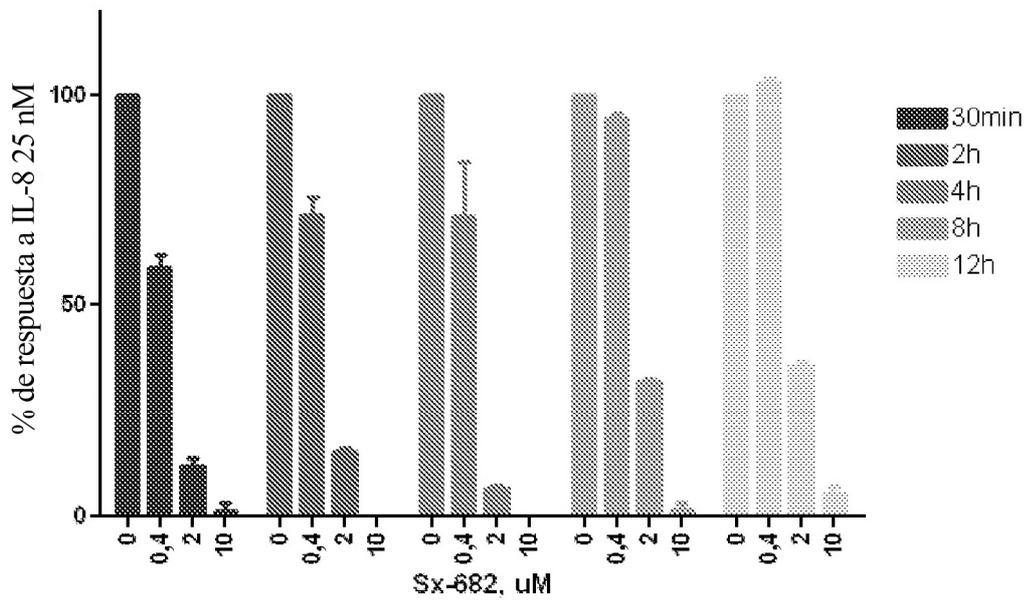


FIG. 2

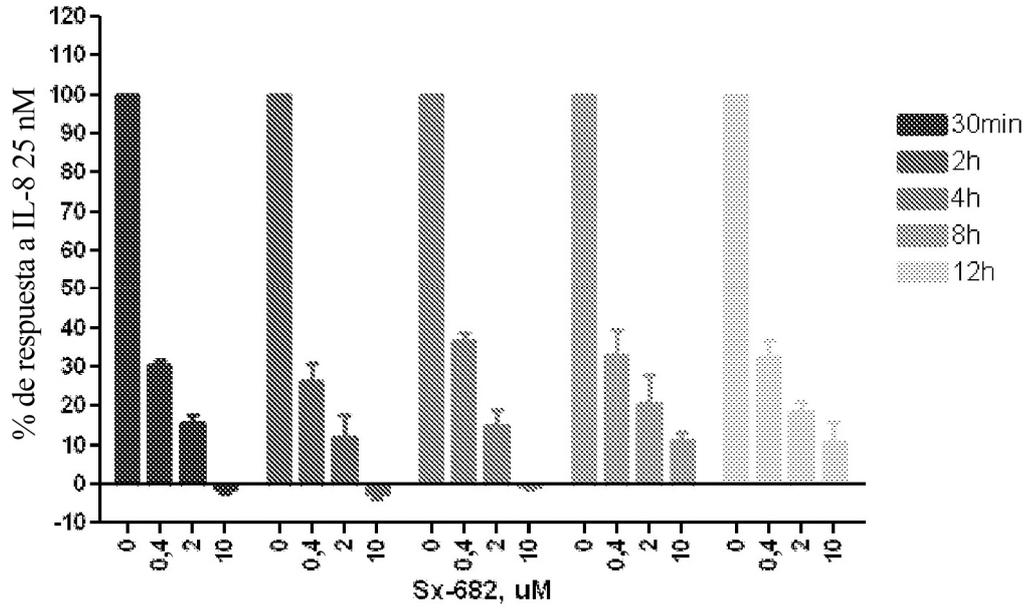


FIG. 3

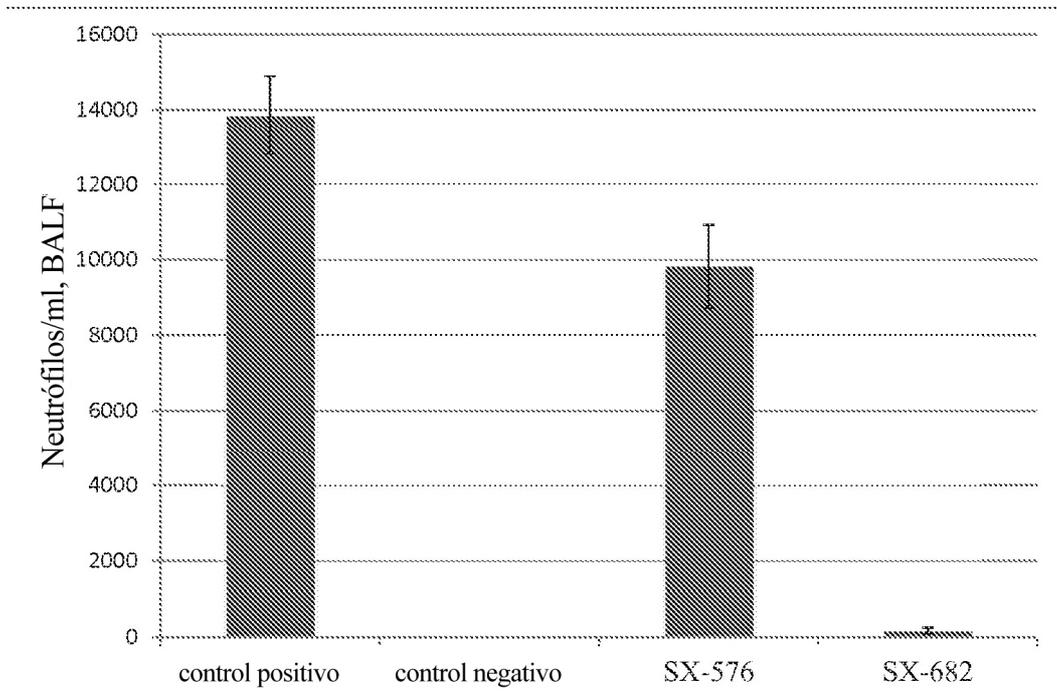


FIG. 4

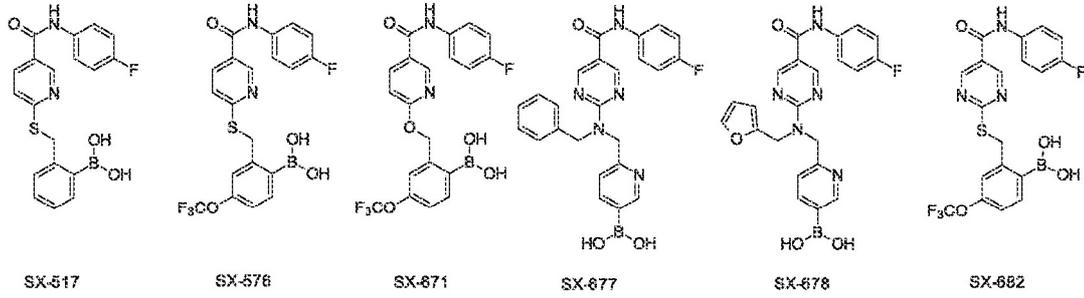


FIG. 5