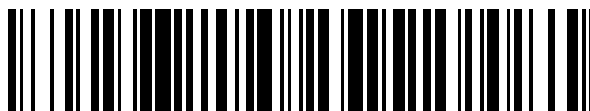


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 420**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2011 E 16161920 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 3050563**

54 Título: **Profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol para tratar enfermedades y afecciones de la piel**

30 Prioridad:

16.09.2010 US 383370 P

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

25.10.2018

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**DIBAS, MOHAMMED I.;
CHOW, KEN;
DONELLO, JOHN E.;
GARST, MICHAEL E.;
GIL, DANIEL W. y
WANG, LIMING**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 687 420 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

Profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol para tratar enfermedades y afecciones de la piel

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad con respecto a la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 61/383.370 presentada el 16 de septiembre de 2010.

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición para su uso en un método para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o sus enantiómeros.

2. Sumario de la técnica relacionada

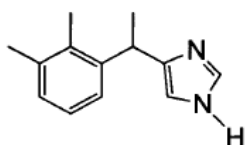
Se han caracterizado tres receptores alfa-1 y tres alfa-2 adrenérgicos mediante métodos moleculares y farmacológicos. La activación de estos receptores alfa provoca respuestas fisiológicas con aplicaciones terapéuticas útiles.

El compuesto 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-3H-imidazol, genéricamente conocido como medetomidina, es un agonista alfa-2-adrenérgico, para su uso en la sedación de animales. La sal de clorhidrato del enantiómero (S) de medetomidina, genéricamente conocida como dexmedetomidina, (S)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-3H-imidazol, también está indicada para su uso como sedante o analgésico en gatos y perros.

El metabolito de dexmedetomidina es (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol junto con su mezcla racémica, el compuesto [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, se describen en la bibliografía en Journal of Chromatography, (1997), 762(1 + 2), 281-291 por Hui, Y. H *et al.*

El [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol se describe en "Synthesis of detomidine and medetomidine metabolites: 1,2,3-trisubstituted arenes with 4'(5')-imidazolylmethyl groups" en Journal of Heterocyclic Chemistry (1993), 30(6), (1645-1651) por Stoilov *et al.*

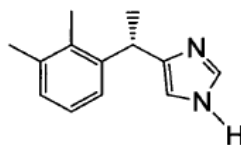
Kavanagh *et al.* describen [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol en "Synthesis of Possible Metabolites of Medetomidine {1-(2,3-dimethylphenyl)-1-[imidazol-4(5)-yl]ethane" en Journal of Chemical Research, Synopses (1993), (4), 152-3.



Medetomidina

4-(1-(2,3-dimetilfenil)
etil)-1H-imidazol

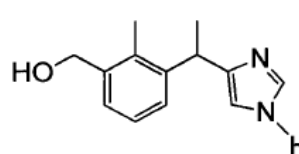
CAS 86347-14-0



Dexmedetomidina

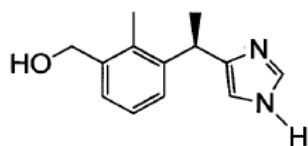
(S)-4-(1-(2,3-dimetilfenil)
etil)-1H-imidazol

CAS 189255-79-6



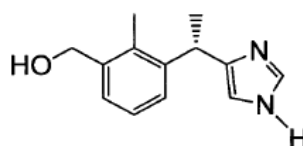
3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)
-2-metilfenil]metanol

CAS 128366-50-7



(R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-yl)etil)-
2-metilfenil]metanol

CAS 1240244-32-9



(S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-yl)etil)-
2-metilfenil]metanol

CAS 189255-79-6

El [3-(1-(1H-imidazol-4-yl)etil)-2-metilfenil]metanol se describe por Salonen, *et al.* en "Biotransformation of Medetomidine in the Rat" en *Xenobiotica* (1990), 20(5), 471-80.

5 La solicitud internacional PCT WO 2010093930 A1 divulga [3-(1-(1H-imidazol-4-yl)etil)-2-metilfenil]metanol y sus enantiómeros (S) y (R).

10 La utilidad de los agonistas alfa A2 en el tratamiento de una variedad de trastornos, incluyendo trastornos de la piel, se describe en los documentos WO 2009/089132 A1, WO 2006/036480 A1, WO 2005/034998 A2 y WO 2005/115395 A2.

Sumario de la técnica relacionada

15 Se han caracterizado tres receptores alfa 1 y tres alfa 2 adrenérgicos mediante métodos moleculares y farmacológicos. La activación de estos receptores alfa 2 provoca respuestas fisiológicas y tiene acciones terapéuticas útiles.

20 La presente invención se refiere a una composición para su uso en un método para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-yl)etil)-2-metilfenil]metanol. Tras la escisión hidrolítica y/o enzimática de la funcionalidad éster, se libera el compuesto original, [3-(1-(1H-imidazol-4-yl)etil)-2-metilfenil]metanol, para actuar como un modulador selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición para su uso en un método para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende profármacos de éster de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-yl)etil)-2-metilfenil]metanol, o composiciones farmacéuticas que los contienen. Tras la escisión hidrolítica y/o enzimática de la funcionalidad éster, se libera el compuesto original, el metabolito activo, (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-yl)etil)-2-metilfenil]metanol, para actuar como un modulador selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición para su uso en un método para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende profármacos de éster de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-yl)etil)-2-metilfenil]metanol, o composiciones farmacéuticas que los contienen. Tras la escisión hidrolítica y/o enzimática de la funcionalidad éster, se libera el compuesto original, (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-yl)etil)-2-metilfenil]metanol, para actuar como un modulador selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

35 Los profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-yl)etil)-2-metilfenil]metanol serán útiles para el tratamiento o la prevención en mamíferos, incluyendo en humanos, de una variedad de enfermedades de la piel y afecciones de la piel que incluyen, pero no se limitan a: rosácea, quemadura solar, daño solar crónico, eritemas discretos, psoriasis, dermatitis atópica, sofocos asociados a la menopausia, sofocos resultantes de orquiectomía, dermatitis atópica, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, acné, dermatitis alérgica, dermatitis irritante, telangiectasia (dilataciones de vasos sanguíneos pequeños previamente existentes) de la cara, rinofima (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular), nariz roja bulbosa, erupciones de la piel similares al acné (puede supurar o formar una costra), sensación de ardor o picazón de la cara, ojos irritados, inyectados en sangre y llorosos, hiperactividad cutánea con dilatación de vasos sanguíneos de la piel, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme menor, eritema multiforme mayor y otras enfermedades inflamatorias de la piel. Las enfermedades de la piel que dan como resultado rosácea pueden inducirse por el consumo de comida picante, alcohol, chocolate, bebidas calientes o alcohólicas, por variaciones de temperatura, calor, exposición a radiación ultravioleta o infrarroja, exposición a humedad relativa baja, exposición de la piel a vientos o corrientes de aire fuertes, exposición de la piel a tensioactivos, productos irritantes, agentes tópicos dermatológicos irritantes y cosméticos.

55 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 muestra la velocidad de absorción percutánea como flujo de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, compuesto 2, profármaco derivado de pivalato y compuesto 1, profármaco derivado de 2-metilpropanoato.

La figura 2 muestra la distribución de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, compuesto 2, profármaco derivado de pivalato y compuesto 1, profármaco derivado de 2-metilpropanoato en cada capa de piel.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición para su uso en un método para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, profármacos de éster de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o profármacos de éster de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un paciente humano.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición para su uso en un método para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende profármacos de éster de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Tras la escisión hidrolítica o enzimática de la funcionalidad éster, se libera el compuesto original, metabolito activo, (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, para actuar como un modulador selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en un método para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel en un paciente que lo necesita, que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en un método para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel en un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de éster de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en un método para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel en un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de éster de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en un método para tratar o mejorar enfermedades de la piel y afecciones de la piel que incluyen pero no se limitan a: rosácea, quemadura solar, daño solar crónico, eritemas discretos, psoriasis, dermatitis atópica, sofocos asociados a la menopausia, sofocos resultantes de orquiectomía, dermatitis atópica, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, acné, dermatitis alérgica, dermatitis irritante. Las afecciones de la piel que dan como resultado rosácea pueden inducirse por el consumo de comida picante, alcohol, chocolate, bebidas calientes o alcohólicas, por variaciones de temperatura, calor, exposición a radiación ultravioleta o infrarroja, exposición a humedad relativa baja, exposición de la piel a vientos o corrientes de aire fuertes, exposición de la piel a tensioactivos, productos irritantes, agentes tópicos dermatológicos irritantes y cosméticos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en un método para tratar o mejorar enfermedades de la piel y afecciones de la piel que incluyen pero no se limitan a: rosácea, quemadura solar, daño solar crónico, eritemas discretos, psoriasis, dermatitis atópica, sofocos asociados a la menopausia, sofocos resultantes de orquiectomía, dermatitis atópica, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, acné, dermatitis alérgica, dermatitis irritante, que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de éster de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol se selecciona de aplicación tópica en la piel, aplicaciones y formulaciones que pueden potenciar adicionalmente la duración prolongada de acciones tales como un granulado de liberación lenta, suspensión, gel, disolución, crema, loción, pomada, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizaciones, dispersiones, microcápsulas, vesículas, micropartículas, nanopartículas, paños húmedos, paños secos, paños faciales.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en un método para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel en la que la composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de éster de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol se selecciona de aplicación tópica en la piel, aplicaciones y formulaciones que pueden potenciar adicionalmente la duración prolongada de acciones tales como un granulado de liberación lenta, suspensión, gel, disolución, loción, crema, pomada, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizaciones, dispersiones, microcápsulas, vesículas, micropartículas, nanopartículas, paños húmedos, jabones, barras limpiadoras, paños secos, paños faciales.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en un método de reducir la irritación de la piel asociada con el régimen de tratamiento de rosácea de una cantidad terapéuticamente eficaz aplicada tópicamente de profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, el método de tratar telangiectasia con una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol y por lo tanto incluye también el método de reducir enrojecimiento asociado con la aparición de rosácea.

La presente invención es beneficiosa cuando se usa junto con tratamientos de rosácea aplicados tópicamente u orales tales como retinoides (isotretinoína), metronidazol, tetraciclinas (doxiciclina), fitoesfingosina, agentes antibacterianos, agentes antiparasitarios, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, antihistamínicos, agentes antipruriginosos, anestésicos, agentes antivíricos, agentes queratolíticos, agentes anti-radicales libres, agentes antiseborreicos, agentes anticaspa, agentes antiacné, protectores solares y agentes bloqueadores solares, y agentes activos que modifican al menos una de diferenciación, proliferación y pigmentación cutáneas.

La presente invención es beneficiosa cuando se usa junto con tratamientos de rosácea aplicados tópicamente u orales tales como retinoides (isotretinoína), metronidazol, tetraciclinas (doxiciclina), fitoesfingosina, agentes antibacterianos, agentes antiparasitarios, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, antihistamínicos, agentes antipruriginosos, anestésicos, agentes antivíricos, agentes queratolíticos, agentes anti-radicales libres, agentes antiseborreicos, agentes anticaspa, agentes antiacné, protectores solares y agentes bloqueadores solares, y agentes activos que modifican al menos una de diferenciación, proliferación y pigmentación cutáneas, que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

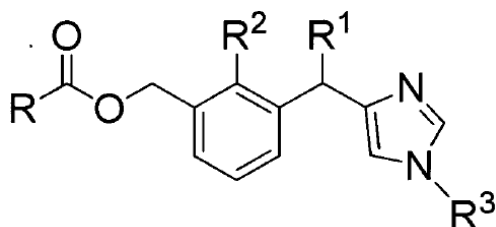
La presente invención es beneficiosa cuando se usa junto con tratamientos de rosácea aplicados tópicamente u orales tales como retinoides (isotretinoína), metronidazol, tetraciclinas (doxiciclina), fitoesfingosina, agentes antibacterianos, agentes antiparasitarios, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, antihistamínicos, agentes antipruriginosos, anestésicos, agentes antivíricos, agentes queratolíticos, agentes anti-radicales libres, agentes antiseborreicos, agentes anticaspa, agentes antiacné, protectores solares y agentes bloqueadores solares, y agentes activos que modifican al menos una de diferenciación, proliferación y pigmentación cutáneas, que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de éster de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención es beneficiosa cuando se usa junto con tratamientos de rosácea aplicados tópicamente u orales tales como retinoides (isotretinoína), metronidazol, tetraciclinas (doxiciclina), fitoesfingosina, agentes antibacterianos, agentes antiparasitarios, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, antihistamínicos, agentes antipruriginosos, anestésicos, agentes antivíricos, agentes queratolíticos, agentes anti-radicales libres, agentes antiseborreicos, agentes anticaspa, agentes antiacné, protectores solares y agentes bloqueadores solares, y agentes activos que modifican al menos una de diferenciación, proliferación y pigmentación cutáneas, que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de éster de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Con frecuencia se hace referencia a los "profármacos" mediante la expresión "derivados metabólicamente

escindibles", que se refiere a formas de compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* en el compuesto original según la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. Por tanto, los profármacos son compuestos que portan grupos que se eliminan mediante biotransformación antes de mostrar su acción farmacológica. Tales grupos incluyen restos que se escinden fácilmente *in vivo* a partir del compuesto que los porta, compuesto que, después de la escisión, sigue siendo o se vuelve farmacológicamente activo. Tales grupos metabólicamente escindibles forman una clase bien conocida por los expertos de la técnica. Incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como alcanilo (es decir, acetilo, propionilo, butirilo y similares), aroilo carbocíclico no sustituido y sustituido (tal como benzoilo, benzoilo sustituido y 1 y 2-naftoilo), alcóxicarbonilo (tal como etóxicarbonilo), trialquilsililo (tal como trimetil- y trietilsililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tales como succinilo), fosfato, sulfato, sulfonato, sulfonilo, sulfinilo y similares. Los compuestos que portan los grupos metabólicamente escindibles tienen la ventaja de que pueden mostrar una biodisponibilidad mejorada como consecuencia de una solubilidad y/o una velocidad de absorción potenciada conferida al compuesto original debido a la presencia del grupo metabólicamente escindible. (T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987).

En un aspecto, la invención se refiere por tanto a una composición para su uso en un método para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto que tiene la fórmula I, sus enantiómeros individuales, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos individuales, sus solvatos individuales, sus formas cristalinas individuales, sus isómeros individuales, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



25

Fórmula I

en la que

30 R¹ es H o alquilo C₁₋₃;

R² es H o alquilo C₁₋₃;

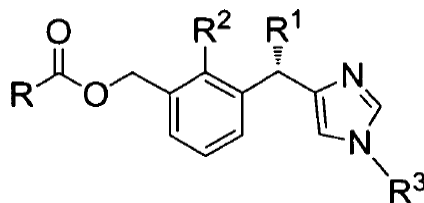
35 R³ es H, alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo; y

35

R es alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo.

En un aspecto preferido, la invención se refiere por tanto a una composición para su uso en un método para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto que tiene la fórmula II, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos individuales, sus solvatos individuales, sus formas cristalinas individuales, sus isómeros individuales, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

40



45

Fórmula II

en la que

50

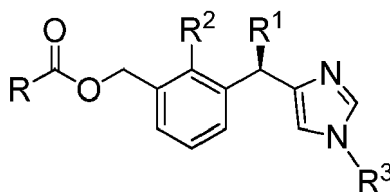
R¹ es H o alquilo C₁₋₃;

R² es H o alquilo C₁₋₃;

R³ es H, alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo; y

5 R es alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo.

En otro aspecto preferido, la invención se refiere por tanto a una composición para su uso en un método para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto que tiene la fórmula III, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos individuales, sus solvatos individuales, sus formas cristalinas individuales, sus isómeros individuales, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



15

Fórmula III

en la que

20 R¹ es H o alquilo C₁₋₃;

R² es H o alquilo C₁₋₃;

25 R³ es H, alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo; y

R es alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol para el tratamiento de enfermedades de la piel y afecciones de la piel.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo profármacos de éster de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol para el tratamiento de enfermedades de la piel y afecciones de la piel.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo profármacos de éster de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol para el tratamiento de enfermedades de la piel y afecciones de la piel.

40 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que constituyen los compuestos de la invención y están destinados a aplicarse uniformemente en toda la memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se indique expresamente lo contrario.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se define como que incluye un resto alcano monovalente saturado que tiene restos alcano lineales o ramificados o combinaciones de los mismos y que contiene 1-10 átomos de carbono, preferiblemente 1-8 átomos de carbono y, más preferiblemente, 1-4 átomos de carbono. Los restos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos amino, grupos arilo, halógenos. Un metileno (-CH₂-) de la cadena de alquilo puede sustituirse por carbonilo, -NH-, carboxilo, amida, azufre o por oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, sec-butilo, pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, hexilo, iso-hexilo, 3-metil-butilo, 2-amino-N-isobutil-acetamida, iso-butilo, terc-butilo, iso-propilo, etilfenilo, metilfenilo, 2-amino-3-metil-butanamida-N-2-metil-1-propilo, 1-amino-2-metil-prop-1-ilo.

El término "heterociclo", como se usa en el presente documento, se define como un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, aromático o no aromático, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O o N o S o combinaciones de los mismos, que interrumpe la estructura de anillo carbocíclico. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos con, pero sin limitarse a, grupos alquilo C₁₋₆, amino, halógeno, -O(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furilo, pirrilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, purinilo, carbazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isoxazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, cinnolinilo,

60

ftalazinilo, quinoxalinilo, xantínulo, hipoxantínulo, pteridinilo, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

5 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se define como que incluye un resto orgánico derivado de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo monocíclico o bicíclico que contiene 6-10 átomos de carbono mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno, como fenilo o naftilo. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, pero sin limitarse a, grupos alquilo C₁₋₆, amino, halógeno, -O(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fenilo o naftilo.

10 El término "H", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de hidrógeno.

El término "O", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de oxígeno.

15 El término "S", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de azufre.

El término "N", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de nitrógeno.

20 El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula -NH₂.

El término "amida", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula -C(O)NH- o -NHC(O)-.

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor.

25 El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula -C=O.

El término "carboxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula -C(O)O- o -OC(O)-.

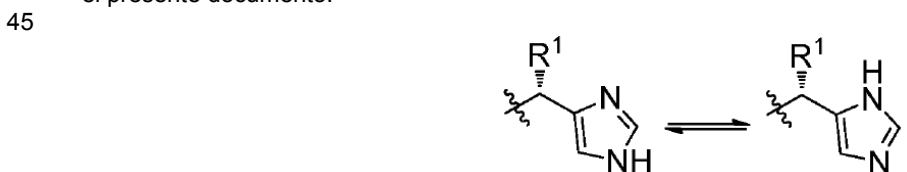
30 Generalmente R¹ es H o alquilo C₁₋₃. Preferentemente R¹ es alquilo C₁₋₃. Lo más preferentemente, R¹ es metilo.

Generalmente, R² es H o alquilo C₁₋₃. Preferentemente, R² es alquilo C₁₋₃. Lo más preferentemente, R² es metilo.

35 Generalmente, R³ es H, alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo. Preferentemente, R³ es H, fenilo o alquilo C₁₋₁₀. Lo más preferentemente, R³ es H.

Generalmente, R es alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo. Preferentemente, R es metilo, iso-butilo, terc-butilo, iso-propilo, etilfenilo, fenilo, 2-amino-1-feniletilo, 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-2-metil-prop-1-ilo, 1-amino-2-metil-prop-1-ilo, 2-(2-amino-acetilamino)-2-metil-prop-1-ilo. Los grupos R más preferidos son terc-butilo, iso-propilo.

40 Como se usa en el presente documento, "tautómero" se refiere a la migración de protones entre enlaces sencillos y dobles adyacentes. El proceso de tautomerización es reversible. Los compuestos descritos en el presente documento pueden experimentar cualquier tautomerización posible que esté dentro de las características físicas del compuesto. Lo que sigue es un ejemplo de tautomerización que se puede producir en los compuestos descritos en el presente documento:



Los compuestos de la invención son:

50 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido iso-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

55 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido acético;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido benzoico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 3-metil-butírico;

60 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 3-fenil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

5 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico.

Los productos intermedios de la invención son:

- 10 éster 3-[(S)-1-(1-iso-butiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico;
- éster 3-[(S)-1-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- 15 éster 3-[(S)-1-(1-acetil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;
- éster 3-[(S)-1-(1-benzoil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico;
- 20 éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido 3-metil-butírico;
- éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido fenil-propiónico;
- éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxi-carbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;
- 25 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;
- éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;
- 30 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;
- 35 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico;
- éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

40 Algunos compuestos de fórmula I, fórmula II y fórmula III y algunos de sus productos intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración (R) o (S), dicha notación (R) y (S) se usa en correspondencia con las normas descritas en Pure Appli. Chem. (1976), 45, 11-13.

45 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos anteriormente identificados y muestran efectos toxicológicos no deseados mínimos o nulos. Las "sales farmacéuticamente aceptables" según la invención incluyen formas de sales de bases o ácidos no tóxicas terapéuticamente activas, que son capaces de formar los compuestos de fórmula I, fórmula II o fórmula III. La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III que se produce en su forma libre como una base se puede obtener tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, pero sin limitarse a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; o un ácido orgánico como, por ejemplo, pero sin limitarse a, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, poli(ácido glutámico), ácido nafatalenosulfónico, ácido nafatalenodisulfónico y ácido poli(galacturónico) así como sales de adición de base como las formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos como sodio, potasio y calcio y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zurich, 2002, 329-345).

Los compuestos también pueden administrarse como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo específicamente, pero sin limitarse a, las sales de amonio cuaternario de fórmula $-NY^+Z^-$, en la que Y es hidrógeno, alquilo o bencilo y Z es un contraión incluyendo, pero sin limitarse a, cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como fumarato, benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamato, mandelato, benzoato y difenilacetato).

65 En otra realización de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de la invención en un portador farmacéuticamente aceptable para el mismo. La expresión

“farmacéuticamente aceptable” significa que el portador, diluyente o excipiente debe ser combatible con los otros componentes de la formulación y no perjudicial para su receptor.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en forma de un sólido, una disolución, una emulsión, una dispersión, un parche, una micela, un liposoma y similares, en la que la composición resultante contiene uno o más compuestos de la presente invención, como principio activo, mezclados con un portador o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones entéricas o parenterales. Los compuestos de la invención pueden combinarse, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables y no tóxicos habituales para comprimidos, granulados, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los portadores que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos y otros portadores adecuados para su uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida. Además se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. Los compuestos de la invención están incluidos en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado patológico.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la aplicación terapéutica. La presente invención también se refiere al método para fabricar un medicamento destinado a una aplicación terapéutica en el que se usa un compuesto que tiene la fórmula I, fórmula II o fórmula III generales o un derivado o sal farmacéuticamente activo del mismo.

Debido a que sujetos individuales pueden presentar una amplia variación en cuanto a la intensidad de los síntomas y cada fármaco tiene sus características terapéuticas únicas, el modo preciso de administración y la dosificación empleada para cada sujeto se deja a la discreción del médico. Al paciente se le administrará el compuesto por cualquier vía aceptable. Tales vías pueden incluir los modos de administración transdérmico, intranasal, tópica en los ojos, parte posterior de los ojos. La cantidad real de compuesto que va a administrarse en cualquier caso dado la determinará un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, como la gravedad del estado, la edad y peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa del estado y la vía de administración. Adicionalmente, las formulaciones pueden diseñarse para retrasar la liberación del compuesto activo a lo largo de un período de tiempo dado, o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberado en un momento dado durante el transcurso de la terapia.

Los profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad de agonista de receptor alfa-2 adrenérgico prolongada en el tratamiento de enfermedades de la piel y afecciones de la piel y pueden administrarse a través de diferentes vías incluyendo, pero sin limitarse a, parches tópicos para la piel, formulaciones que pueden potenciar adicionalmente la duración prolongada de acciones tales como granulados de liberación lenta, suspensión, gel, o dispositivos de administración sostenida tales como cualquier sistema de administración de fármacos (DDS) adecuado conocido en la técnica.

Las enfermedades de la piel y afecciones de la piel que pueden tratarse con composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol incluyen, pero no se limitan a: rosácea, quemadura solar, daño solar crónico, eritemas discretos, psoriasis, dermatitis atópica, sofocos asociados a la menopausia, sofocos resultantes de orquiectomía, dermatitis atópica, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, acné, dermatitis alérgica, dermatitis irritante. Las afecciones de la piel que dan como resultado rosácea pueden inducirse por el consumo de comida picante, alcohol, chocolate, bebidas calientes o alcohólicas, por variaciones de temperatura, calor, exposición a radiación ultravioleta o infrarroja, exposición a humedad relativa baja, exposición de la piel a vientos o corrientes de aire fuertes, exposición de la piel a tensioactivos, productos irritantes, agentes tópicos dermatológicos irritantes y cosméticos.

“Composición farmacéutica”, como se usa en el presente documento, significa una composición que es adecuada para su administración a pacientes humanos para el tratamiento de enfermedad. Por tanto, en una realización el compuesto de la invención se formula como sales farmacéuticamente aceptables e incluye adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol pueden formularse con componentes potenciadores de la eficacia como se divulga en la patente estadounidense número 7.491.383 B2.

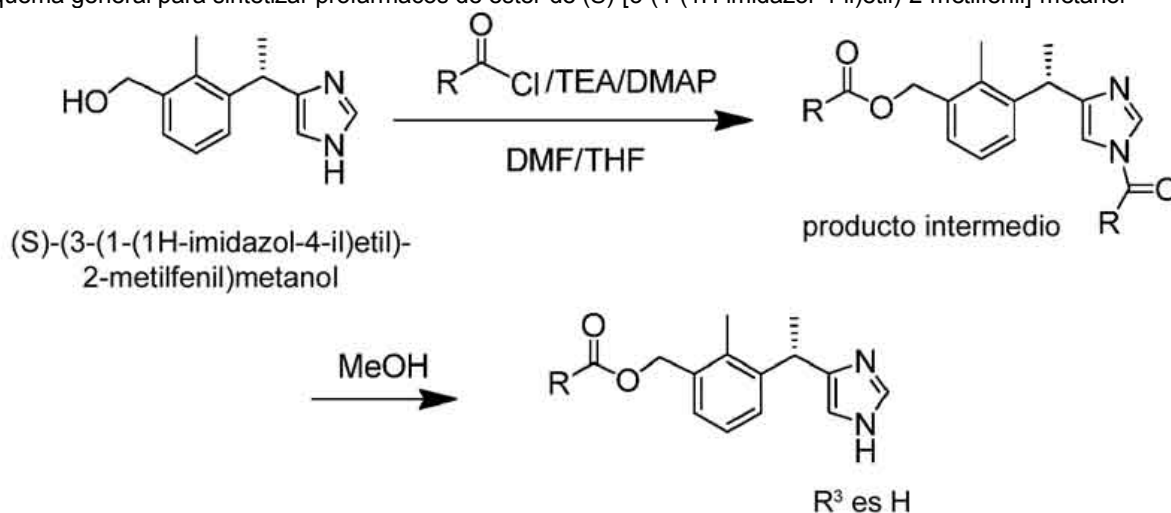
Los profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol tienen propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas que son beneficiosas para actividad sostenida, en particular cuando el fármaco se administra de forma continua (por ejemplo a la piel mediante un parche dérmico).

Los compuestos pueden administrarse a través de diferentes vías incluyendo, pero sin limitarse a, aplicación dermatológica tópica de una dosis efectiva, o formulaciones que pueden potenciar adicionalmente la duración prolongada de acciones tales como un granulado de liberación lenta, suspensión, gel, disolución, loción, crema, pomada, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizaciones, dispersiones, microcápsulas, vesículas, micropartículas, nanopartículas, paños húmedos, paños secos, paños faciales.

Con respecto a la presente invención, se pretende que la referencia a un compuesto o compuestos abarque ese compuesto en cada una de sus formas isoméricas posibles y mezclas de las mismas a menos que se mencione específicamente la forma isomérica particular.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos que tienen fórmula I, fórmula II o fórmula III generales. El esquema de síntesis expuesto a continuación ilustra cómo se pueden preparar compuestos según la invención. Los expertos en la técnica serán capaces de modificar y/o adaptar rutinariamente el siguiente esquema para sintetizar cualquier compuesto de la invención cubierto por la fórmula I, fórmula II o fórmula III.

Esquema general para sintetizar profármacos de éster de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol



En una primera etapa, (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol (CAS 189255-79-6) puede reaccionar con el cloruro de acilo deseado, en presencia de N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), trietilamina (TEA) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Después de un tratamiento típico mediante extracción, el residuo puede purificarse mediante cromatografía de líquidos a presión media (MPLC) (del 0% al 40% de acetato de etilo en hexanos) para producir el compuesto intermedio como sólido amorfo.

En una segunda etapa, el producto intermedio obtenido en la primera reacción puede reaccionar con metanol (MeOH). El residuo puede purificarse mediante MPLC (el 50% de acetato de etilo en hexanos, después amoníaco 7 N al 5%/metanol/diclorometano) para producir el compuesto deseado como sólido.

Como se usa en el presente documento, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario.

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente enriquecidos farmacéuticamente aceptables. Cualquier compuesto de la invención puede contener uno o más átomos isotópicos enriquecidos o diferentes de la proporción natural, como deuterio ^2H (o D) en lugar de protio ^1H (o H) o usar material enriquecido en ^{13}C en lugar de ^{12}C y similares. Se pueden emplear sustituciones similares para N, O y S. El uso de isótopos puede ayudar en aspectos analíticos así como terapéuticos de la invención. Por ejemplo, el uso de deuterio puede aumentar la semivida *in vivo* alterando el metabolismo (tasa) de los compuestos de la invención. Estos compuestos pueden prepararse de acuerdo con las preparaciones descritas mediante el uso de reactivos isotópicamente enriquecidos.

Los nombres de la IUPAC de los compuestos mencionados en los ejemplos se generaron con la versión 8.0 de ACD.

A menos que se especifique lo contrario en los ejemplos, la caracterización de los compuestos se realiza según los siguientes métodos:

Los espectros de RMN se registraron en un dispositivo Varian de 300 MHz y se adquirieron a temperatura ambiente.

Los desplazamientos químicos se dan en ppm en referencia al TMS interno o a la señal de disolvente residual.

- 5 Todos los reactivos, disolventes, catalizadores para los que no se describe la síntesis se adquirieron de distribuidores de productos químicos como Signa Aldrich, Fluka, Lancaster, sin embargo, algunos productos intermedios de reacción conocidos, para los que se menciona el número de registro CAS, se prepararon internamente siguiendo procedimientos conocidos.

Habitualmente, los compuestos de la invención se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida.

- 10 En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

| | |
|---------------------------------|--|
| DCM | diclorometano |
| MeOH | metanol |
| CD ₃ OD | metanol deuterado |
| NH ₃ | amoníaco |
| Na ₂ SO ₄ | sulfato de sodio |
| DMF | N,N-dimetilformamida |
| MgSO ₄ | sulfato de magnesio |
| EtOAc | acetato de etilo |
| <i>i</i> -PrOH | iso-propanol |
| CDCl ₃ | cloroformo deuterado |
| MPLC | cromatografía de líquidos a presión media |
| DMF | dimetilformamida |
| TEA | triethylamina |
| THF | tetrahidrofurano |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| TA | temperatura ambiente |
| Boc-L-Valina | N-(terc-butoxicarbonil)-L-valina |
| Boc-Glicina | N-(terc-butoxicarbonil)glicina |
| Boc-L-Fenilalanina | N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalanina |
| HCl | ácido clorhídrico |
| H ₂ O | agua |
| EDCI | 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida |
| NaHCO ₃ | bicarbonato de sodio |

Ejemplo 1

- 15 Producto intermedio 1

Éster 3-[(S)-1-(1-isobutiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico

- 20 A una disolución de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol (1,34 g, 6,2 mmol) en DMF (8 ml) y THF (50 ml), se añadieron TEA (3,5 ml, 24,8 mmol), DMAP (780 mg, 6,2 mmol) y cloruro de iso-butirilo (2,18 g, 20,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h, se extinguió con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (del 0% al 40% de acetato de etilo en hexanos) para producir el producto intermedio 1 como un sólido.

- 25 RMN-¹H (CD₃OD, 5 ppm): 1,15 (d, J=7,03Hz, 6H), 1,26 (d, 6H, J=6,74Hz), 1,56 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,58 (hept, J=7,03Hz, 1H), 3,34 (hept, J=7,74Hz, 1H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

- 30 Los productos intermedios 2-6 se prepararon de una manera similar al método descrito en el ejemplo 1 partiendo de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol. El cloruro de acilo usado en cada caso y los resultados se recogen a continuación en la tabla 1.

Tabla 1

| Producto intermedio número | Nombre IUPAC | Cloruro de acilo de | RMN- ¹ H (disolvente, δ ppm) |
|----------------------------|---|-------------------------|---|
| 2 | Éster 3-[(S)-1-[2,2-dimetilpropionil]-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico | Cloruro de pivaloilo de | (CD ₃ OD): 1,19 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,56 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,40 (s, 1H) |

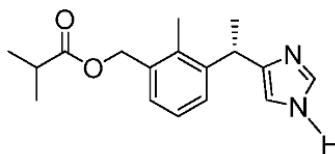
| | | | |
|---|---|----------------------------|---|
| 3 | Éster 3-[(S)-1-(1-acetil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético | Cloruro de acetilo | (CD ₃ OD): 1,55 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,39 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,29 (s, 1H) |
| 4 | Éster 3-[(S)-1-(1-benzoil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico | Cloruro de benzoílo | (CD ₃ OD): 1,58 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,46 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,79 (d, J=7,33Hz, 2H), 8,00 (d, J=7,33Hz, 2H), 8,09 (s, 1H) |
| 5 | Éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido 3-metil-butírico | Cloruro de metilbutanoílo | (CD ₃ OD): 0,91 (d, J=6,44 Hz, 6H), 1,01 (d, J=6,44Hz, 6H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,05 (hept, J=6,44Hz, 1H), 2,15-2,25 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,81 (d, J=7,03Hz, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,07-7,19 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 8,32 (s, 1H). |
| 6 | Éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido 3-fenil-propiónico | Cloruro de fenilpropanoílo | (CD ₃ OD): 1,52 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,64 (t, J=7,61Hz, 2H), 2,90 (t, J=7,61Hz, 2H), 3,04 (t, J=7,61Hz, 2H), 3,24 (t, J=7,61Hz, 2H), 4,34 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,08-7,248 (m, 14H), 8,25 (s, 1H). |

Ejemplo 2

Compuesto 1

5

Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico



- 10 El producto intermedio 1 se disolvió en MeOH (50 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (el 50% de acetato de etilo en hexanos y después NH₃ 7 N al 5%/MeOH/DCM) para producir el compuesto 1 como un sólido.

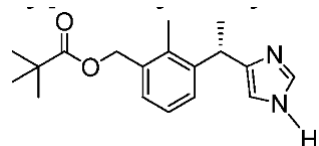
15 RMN¹H (CD₃OD; δ ppm): 1,15 (d, J=7,03Hz, 6H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (hept, J=7,03Hz, 1H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

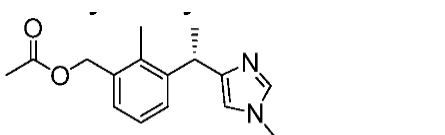
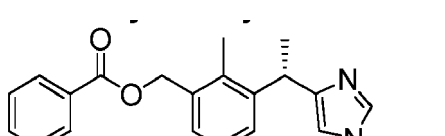
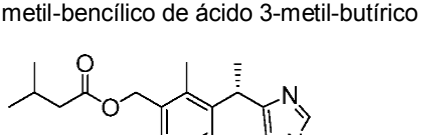
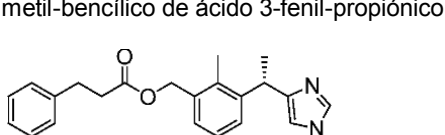
Los compuestos 2-6 y de la invención se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 2, haciendo reaccionar el producto intermedio correspondiente con metanol. Los resultados se recogen a continuación en la tabla 2.

20

Tabla 2

| Comp. n.º | Nombre IUPAC | Producto inter. n.º | ¹ RMN (disolvente, δ ppm) |
|-----------|--|---------------------|---|
| 2 | Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico | 2 | (CD ₃ OD): 1,19 (s, 9H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H). |



| | | | |
|---|--|---|--|
| 3 | <p>Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético</p>  | 3 | (CD ₃ OD): 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H) |
| 4 | <p>Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico</p>  | 4 | (CD ₃ OD): 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 2H), 8,0 (d, J=7,33Hz, 2H). |
| 5 | <p>Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-metil-butírico</p>  | 5 | (CD ₃ OD): 0,93 (d, J=7,03Hz, 6H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,07 (hept, J=7,03Hz, 1H), 2,21 (d, J=7,03Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H). |
| 6 | <p>Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-fenil-propiónico</p>  | 6 | (CD ₃ OD): 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,65 (t, J=7,61Hz, 2H), 2,91 (t, J=7,61Hz, 2H), 4,40 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,08-7,24 (m, 8H), 7,55 (s, 1H). |

Ejemplo 3

Producto intermedio 7

5 Éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxi carbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico

10 A una disolución de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol (216 mg, 1,0 mmol) en DMF (2 ml) y THF (12 ml) se añadieron EDCI (671 mg, 3,5 mmol), DMAP (427 mg, 3,5 mmol) y Boc-L-Valina (651 mg, 3,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, se extinguió con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (el 30% de acetato de etilo en hexanos) para producir el producto intermedio 7 como sólido blanco.

15 RMN¹H (CD₃OD; δ ppm): 0,85-1,01 (m, 12H), 1,20-1,48 (m, 18H), 1,56 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,01-2,20 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 5,15-5,29 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ejemplo 4

Producto intermedio 8

25 Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico

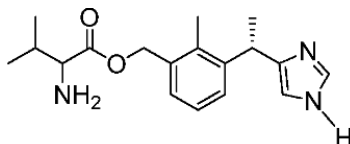
Se preparó el compuesto del título a partir del producto intermedio 7 (600 mg, 0,98 mmol) en 30 ml de MeOH según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.

30 RMN-¹H (CD₃OD; δ ppm): 0,85-0,95 (m, 6H), 1,42 (m, 9H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 4,00 (d, J=6,15Hz, 1H), 4,40 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,15-5,28 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 5

Compuesto 7

5 Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-amino-3-metil-butírico



10 Al producto intermedio 8 (390 mg, 0,94 mmol) se añadió HCl 4 N en dioxano (8 ml). La disolución resultante se agitó a TA durante 4 h y seguidamente se extinguió con H₂O, se neutralizó con NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con alcohol isopropílico al 25 % en cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (el 5% de NH₃ 7 N/MeOH en DCM) para producir el compuesto 7 como sólido blanco.

15 RMN-¹H (CD₃OD; δ ppm): 0,85 (d, J=6,74Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,74Hz, 3H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 1,96 (hept, J=6,74Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,28 (d, J=6,74Hz, 2H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,20-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 6

20

Producto intermedio 9

25 Éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico

Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 7 (490 mg, 1,55 mmol), Boc-L-Valina (1,01 g, 4,67 mmol), EDCI (1,04 g, 5,42 mmol) y DMAP (671 mg, 5,5 mmol) según el procedimiento descrito en el ejemplo 3.

30 RMN-¹H (CD₃OD; δ ppm): 0,85-0,92 (m, 12H), 1,43 (s, 9H), 1,55 (d, J=7,03Hz, 3H), 1,97 (m, 1H), 2,14 (hept, J=6,60Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 3,88 (d, J=7,30Hz 1H), 4,35 (d, J=6,90Hz, 1H), 4,42 (d, J=7,03Hz, 1H), 5,18-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 7

35 Producto intermedio 10

Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico

40 Se preparó el compuesto del título a partir del producto intermedio 9 (750 mg, 1,05 mmol) en 30 ml de MeOH según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.

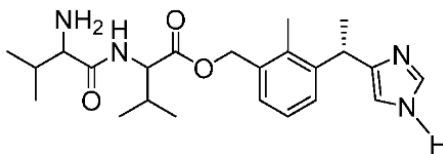
45 RMN-¹H (CD₃OD; δ ppm): 0,89 (d, J=7,03Hz, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,54 (d, J=7,33Hz, 3H), 2,14 (hept, J=6,74Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,35-4,55 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,56 (s, 1H).

Ejemplo 8

Compuesto 8

50

Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico



55 Se preparó el compuesto del título a partir del producto intermedio 10 (450 mg, 0,87 mmol) en 8 ml de HCl 4 N/Dioxano según el procedimiento descrito en el ejemplo 5.

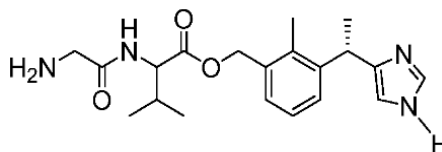
RMN-¹H (CD₃OD; δ ppm): 0,85 (d, J=7,03Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,74Hz, 3H), 0,92 (d, J=7,3Hz, 3H), 1,14 (d, J=6,2Hz, 3H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 1,94 (hept, J=5,2Hz, 1H), 2,14 (hept, J=6,2Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,18 (d, J=5,2Hz, 1H), 4,34 (d, J=6,2Hz, 1H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,21-5,26 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

- 5 Ejemplo 9
Producto intermedio 11
- 10 Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico

Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 8 (405 mg, 1,28 mmol), Boc-Glicina (675 mg, 3,86 mmol), EDCI (859 mg, 4,48 mmol) y DMAP (547 mg, 4,48 mmol) según el procedimiento descrito en el ejemplo 3. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía de columna usando el 5% de NH₃ 7 N/MeOH en DCM.

- 15 RMN¹H (CD₃OD; δ ppm): 0,89 (d, J=6,74Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,74Hz, 3H), 1,55 (d, J=7,30Hz, 3H), 2,14 (hept, J=6,74Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 4,37 (d, J=5,90Hz, 1H), 4,42(c, J=7,03Hz, 1H), 5,20-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

- 20 Ejemplo 10
Compuesto 9
- 25 Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico



- 30 Se preparó el compuesto del título a partir del producto intermedio 11 (320 mg, 0,68 mmol) con 10 ml de HCl 4 N/Dioxano según el procedimiento descrito en el ejemplo 5.

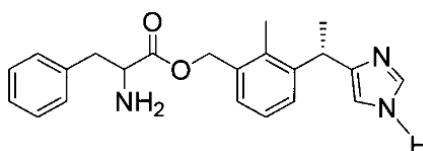
- 35 RMN-¹H (CD₃OD; δ ppm): 0,89 (d, J=6,74Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,74Hz, 3H), 2,14 (hept, J=6,74Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 4,37 (d, J=5,90Hz, 1H), 4,42(c, J=7,03Hz, 1H), 5,20-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

- 40 Ejemplo 11
Producto intermedio 12
- 40 Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico

- 45 Se preparó el compuesto del título a partir de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol (216 mg, 1,0 mmol), Boc-L-Fenilalanina (795 mg, 3,0 mmol), EDCI (671 mg, 3,5 mmol) y DMAP (427 mg, 3,5 mmol) según el procedimiento descrito en el ejemplo 3. El producto intermedio 12 se purificó mediante cromatografía de columna usando el 35-100% de acetato de etilo en hexano.

- 50 RMN-¹H (CD₃OD; δ ppm): 1,36 (s, 9H), 1,55 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,05-3,11 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,40 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,08-7,24 (m, 8H), 7,55 (s, 1H).

- 50 Ejemplo 12
Compuesto 10
- 55 Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico



Se preparó el compuesto del título a partir del producto intermedio 12 (240 mg, 0,52 mmol) con 8 ml de HCl 4 N/dioxano según el procedimiento descrito en el ejemplo 5.

- 5 RMN-¹H (CD₃OD; δ ppm): 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,73 (t, J=6,40Hz, 1H), 4,40 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13-5,18 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,08-7,12 (m, 5H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 13

10 Ensayo de permeabilidad de piel humana *in vitro*

Se cortó piel de tronco humano, *ex vivo*, en múltiples secciones más pequeñas lo suficientemente grandes como para ajustarse en celdas de difusión de Franz estáticas de 2 cm² nominales. Se llenó completamente el compartimento de receptor dérmico con disolución de receptor que consistía en solución tamponada con fosfato 0,1 X con Oleth-20 al 0,1%, y se dejó abierta la cámara epidérmica (chimenea) al entorno de laboratorio ambiental. Se colocaron las celdas en un aparato de difusión en el que la disolución de receptor en contacto con la parte inferior de la dermis se agitó magnéticamente a ~600 RPM y su temperatura se mantuvo para lograr una temperatura de superficie de la piel de 32,0 ± 1,0 °C.

20 Para asegurar la integridad de cada sección de piel, se determinó su permeabilidad al agua tritiada antes de la aplicación de los productos de prueba. Las muestras de piel en las que la absorción de ³H₂O fue de menos de 1,56 µl-equ/cm² se consideraron aceptables. Se aplicaron por separado [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, compuesto 2 (éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico) y compuesto 1 (éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico) a tres (3) secciones duplicadas de la piel del mismo donante para cada donante, evaluándose tres (3) donantes para la duración de la dosis designada. Se dispersó uniformemente una dosis de 5 mg de formulación/cm²/sección de piel y se frotó en la superficie de la piel usando una varilla de vidrio.

30 En los momentos designados y al final de la duración de la dosis de estudio, se retiró la disolución de receptor en su totalidad, y se guardó una alícuota de volumen predeterminado para su posterior análisis. Después de que se recogiera la última muestra de receptor, se retiró el compartimento donador (chimenea), y se limpió la superficie de la piel dos veces para recoger cualquier formulación no absorbida de la superficie de la piel. Tras la limpieza de la superficie, se trató la piel con cinta adhesiva para retirar el estrato córneo. Se extrajeron las tiras de cinta adhesiva durante la noche en acetonitrilo y se analizaron para determinar el contenido del compuesto de interés. Se retiró entonces la piel de la celda de difusión, se separó en epidermis y dermis, y cada muestra de piel se extrajo durante la noche en etanol/agua al 50%:50% (v/v) o en metanol/agua al 50%:50% (v/v) para epidermis y dermis, respectivamente. Se analizaron las muestras de sección de piel para determinar el contenido de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, compuesto 2 y compuesto 1. Todas las muestras se almacenaron a ~-20 °C (±15 °C) pendientes de análisis. Se analizó la cuantificación de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, el compuesto 2 y el compuesto 1 por cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (PLC/MS).

40 Se promediaron las réplicas dentro de los donantes y se calculó la desviación estándar para cada parámetro clave. Se recopilaron los promedios dentro de los donantes y se calculó la media a lo largo de la población de donantes con el error estándar de la media.

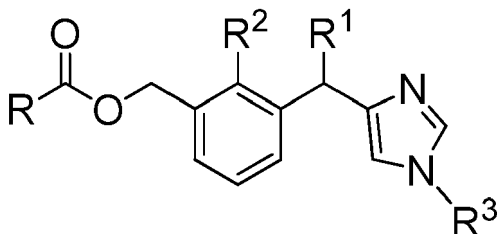
45 La figura 1 muestra la velocidad de absorción percutánea como flujo de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol (círculos rellenos, línea continua), compuesto 2, profármaco derivado de pivalato (cuadrados blancos, la línea de puntos incluye el fármaco original), y compuesto 1, profármaco derivado de 2-metilpropanoato (los triángulos blancos y la línea de trazos incluye el fármaco original) que aparece en la disolución de receptor bajo la piel después de una dosis del 0,18 %, 0,65 % y 0,55 % (p/p), respectivamente. Se trazan el flujo del fármaco original [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol formado después de administrar una dosis de compuesto 2, profármaco derivado de pivalato (cuadrados rellenos, línea de puntos) y compuesto 1, profármaco derivado de 2-metilpropanoato (triángulos rellenos y línea de trazos) sobre la piel de tronco humano.

55 La figura 2 muestra la distribución de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, compuesto 2, profármaco derivado de pivalato (las barras blancas representan original formado), y compuesto 1, profármaco derivado de 2-metilpropanoato (las barras blancas representan original formado) en cada capa de piel tras una exposición a dosis de 48 horas de una dosis del 0,18 %, 0,65 % y 0,55 % (p/p), respectivamente a piel de tronco humano *ex vivo* como masa recuperada.

60 Los datos indican que el compuesto 2, derivado de pivalato y el compuesto 1, derivado de 2-metilpropanoato, penetran dentro y a través de piel de tronco humano *ex vivo* usando la célula de difusión de Franz *in vitro*.

REIVINDICACIONES

1. Composición para su uso en el tratamiento de enfermedades de la piel y afecciones de la piel en un paciente humano que necesita tal tratamiento por aplicación dermatológica tópica de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición que comprende un compuesto según la fórmula I, sus enantiómeros individuales, sus diastereómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;



Fórmula I

en la que

R¹ es H o alquilo C₁₋₃;

R² es H o alquilo C₁₋₃;

R³ es H, alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo; y

R es alquilo C₁₋₁₀, heterociclo o arilo,

en la que

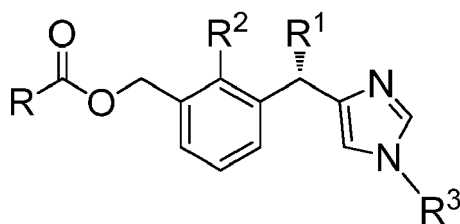
“alquilo” significa un resto alcano monovalente saturado que tiene restos alcano lineales o ramificados o combinaciones de los mismos, que pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos amino, grupos arilo, halógenos, y un metileno (-CH₂-) puede sustituirse por carbonilo, -NH-, carboxilo, amida, azufre o por oxígeno, y

“heterociclo” significa un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros aromático o no aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O o N o S o combinaciones de los mismos, que interrumpe la estructura de anillo carbocíclico, que puede estar opcionalmente sustituido con grupos alquilo C₁₋₆, amino, halógeno, -O(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), y

“arilo” significa un resto orgánico derivado de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo monocíclico o bicíclico que contiene 6-10 átomos de carbono mediante eliminación de un átomo de hidrógeno, tal como fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido con, pero sin limitarse a, grupos alquilo C₁₋₆, amino, halógeno, -O(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆) y -S(alquilo C₁₋₆); y

en la que dichas enfermedades de la piel y afecciones de la piel se seleccionan de: rosácea, quemadura solar, daño solar crónico, eritemas discretos, psoriasis, dermatitis atópica, sofocos asociados a la menopausia, sofocos resultantes de orquiectomía, dermatitis atópica, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, acné, dermatitis alérgica y dermatitis irritante.

2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el compuesto es según se define en la fórmula II, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

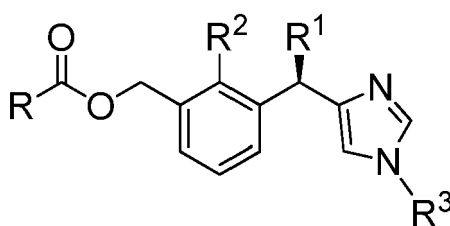


Fórmula II

5 en la que R¹, R², R³ y R son como se definieron anteriormente.

3. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el compuesto es según se define en la fórmula III, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

10



Fórmula III

15 en la que R¹, R², R³ y R son como se definieron anteriormente.

4. Composición para su uso según la reivindicación 2, en la que R¹ es alquilo C₁₋₃, R² es alquilo C₁₋₃, R³ es H y R es alquilo C₁₋₁₀.

20 5. Composición para su uso según la reivindicación 2, en la que R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es H y R es alquilo C₁₋₄.

6. Composición para su uso según la reivindicación 2, en la que el compuesto se selecciona de:

25 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

30 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-metil-butírico;

35 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-fenil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-metil-butírico;

40 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico; y

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico.

45

7. Composición para su uso según la reivindicación 2, en la que el compuesto se selecciona de:

éster 3-[(S)-1-(1-iso-butiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico;

50 éster 3-[(S)-1-[(2,2-dimetil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-(1-acetil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;

éster 3-[(S)-1-(1-benzoil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico;

éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido 3-metil-butírico;

éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido fenil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxi-carbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

8. Artículo de fabricación que comprende material de envasado y un agente farmacéutico contenido dentro de dicho material de envasado, en el que el agente farmacéutico es terapéuticamente eficaz para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel y en el que el material de envasado comprende una etiqueta que indica que el agente farmacéutico puede usarse para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel y en el que dicho agente farmacéutico comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de:

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-fenil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico; y

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico.

9. Artículo de fabricación que comprende material de envasado y un agente farmacéutico contenido dentro de dicho material de envasado, en el que el agente farmacéutico es terapéuticamente eficaz para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel y en el que el material de envasado comprende una etiqueta que indica que el agente farmacéutico puede usarse para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel y en el que dicho agente farmacéutico comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de:

éster 3-[(S)-1-(1-iso-butiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico;

éster 3-[(S)-1-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-(1-acetil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;

éster 3-[(S)-1-(1-benzoil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico;

éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido 3-metil-butírico;

éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido fenil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;

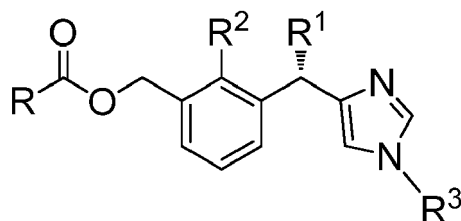
éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico; y

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

10. Composición farmacéutica para tratar enfermedades de la piel y afecciones de la piel en un paciente humano que comprende un compuesto que tiene una estructura



Fórmula II

en la que R¹, R², R³ y R son como se definieron anteriormente.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que el compuesto se selecciona de:

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-fenil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico; y

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico.

FIGURA 1

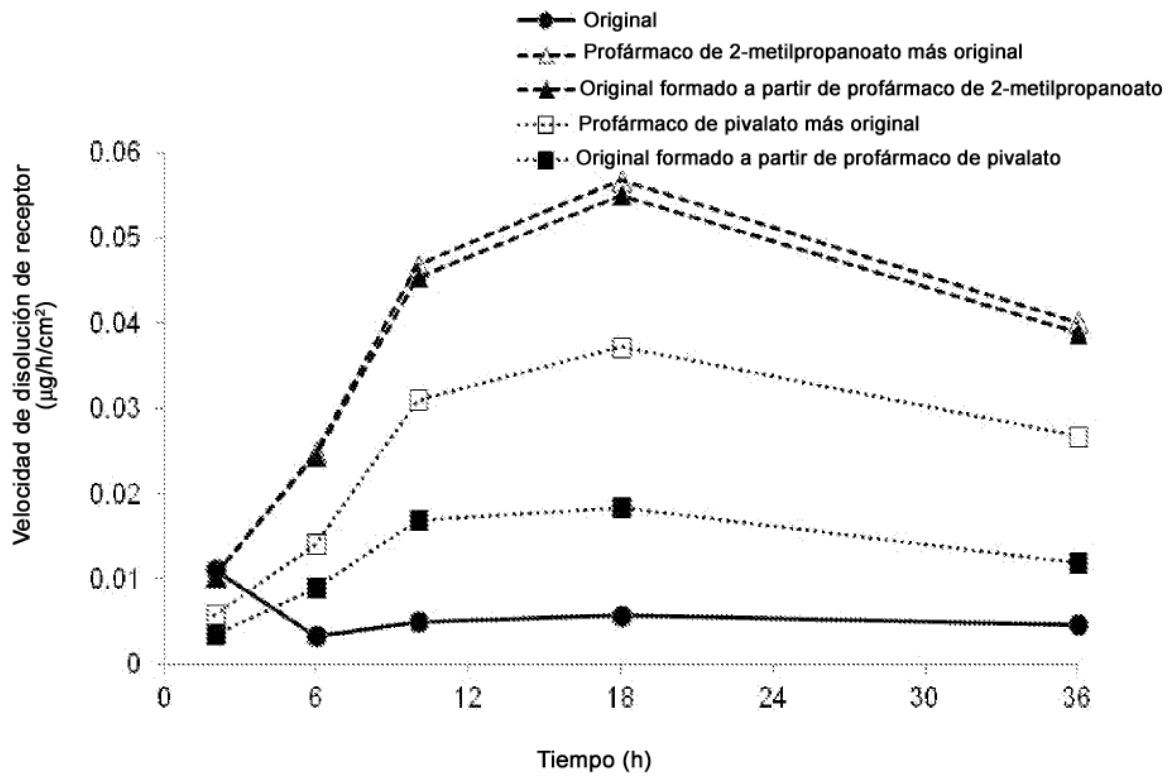


FIGURA 2

