

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 721**

51 Int. Cl.:

C07D 211/54 (2006.01)

A61K 31/4462 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2014** **PCT/EP2014/074222**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015** **WO15071235**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2014** **E 14799988 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018** **EP 3068763**

54 Título: **Sal bromhidrato de N-(4-cloro-2-hidroxi-3-((3s)-3-piperidinillsulfonil)fenil)-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea**

30 Prioridad:

13.11.2013 GB 201320021

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

29.05.2019

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**SANDERSON, FRANCIS DOMINIC y
VALLANCE, SARAH MARY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 714 721 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

Sal bromhidrato de N-(4-cloro-2-hidroxi-3-((3s)-3-piperidinilsulfonil)fenil)-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva sal bromhidrato de N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea, a composiciones, combinaciones y medicamentos que contienen dichos compuestos y a procedimientos para su preparación. La invención se refiere también a dichos compuestos, combinaciones, composiciones y medicamentos para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un antagonista de CXCR2.

Antecedentes de la invención

10 CXCR2 es un receptor acoplado a proteína G bien caracterizado para una serie de quimiocinas que comparten el motivo Glu-Leu-Arg (ELR), que incluye interleucina-8 (IL-8, CXCL8) y oncogén regulado por crecimiento alfa, beta y gamma, (GRO α,β,γ o CXCL1,2,3) que se sabe que están implicados en el reclutamiento de neutrófilos a un sitio de lesión [Reutershan, J. (2006) Drug News Perspect 19:615-623]. CXCR2 se expresa principalmente en neutrófilos (PMN), pero puede expresarse también en otros leucocitos, como los monocitos. Se ha demostrado que
15 el antagonismo de CXCR2 es eficaz para bloquear el reclutamiento de PMN al pulmón en respuesta a estímulos tales como LPS, humo de cigarrillo o exposición a ozono, tanto de manera preclínica como en humanos [Thatcher TH (2005) Am Jour Phys Lung Cell Mol Phys 289:L322-L328; Reutershan J (2006) J Clin Invest 116:695-702]. Holz O, Khalilieh S, Ludwig-Sengpiel A, Watz H, Stryszak P, Soni P, Tsai M, Sadeh J, Magnussen H. SCH527123, un nuevo antagonista de CXCR2, inhibe la neutrofilia inducida por ozono en sujetos sanos. Eur Respir J 2010; 35:564-570
20 Lazaar AL, Sweeney LE, MacDonald AJ, Alexis NE, Chen C, Tal-Singer R. SB-656933, un nuevo antagonista selectivo de CXCR2, inhibe la activación de neutrófilos ex vivo y la inflamación de las vías respiratorias inducida por ozono en humanos. Br. J. Clin. Pharmacol. 72:282-293 (2011) El antagonismo selectivo de la interacción entre CXCR2 y sus diversos ligandos de quimiocinas proporciona una estrategia potencial para reducir la inflamación subyacente que contribuye a la progresión de múltiples enfermedades [Chapman RW, Phillipsa JE, Hipkina RW, Currana AK, Lundella D y Fine JS. Antagonistas de CXCR2 para el tratamiento de la enfermedad pulmonar. Pharmacol. Ther. 2009; 121(1): 55-68. Como se ha demostrado en estudios preliminares en pacientes con enfermedades respiratorias (Nair P, Gaga M, Zervas E, Alagha K, Hargreave FE, O'Byrne PM, Stryszak P, Gann L, Sadeh J, Chanez P; Study Investigators. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Clin Exp Allergy 2012; 42:1097-2103)
30 Rennard SI, Dale DC, Donohue JF, Kanniess F, Magnussen H, Sutherland ER, Watz H, Lu S, Stryszak P, Rosenberg E, Staudinger H. CXCR2 antagonist MK-7123 - a phase 2 proof-of-concept trial for chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187:A6071.

Las quimiocinas CXC que poseen el motivo ELR (por ejemplo, CXCL1/GRO α , CXCL8/IL-8) son importantes en el reclutamiento de células inflamatorias que median en la patología en múltiples configuraciones orgánicas. La
35 patología está relacionada, por ejemplo, con enzimas hidrolíticas y especies de oxígeno reactivas liberadas inapropiadamente desde neutrófilos activados. Por otra parte, durante la mayoría de las infecciones bacterianas, esta respuesta de quimiocinas representa una primera línea de defensa crítica, pero incluso aquí, las respuestas de quimiocinas ELR⁺ CXC pueden exacerbar la patología a través de sus capacidades para activar células inflamatorias que muestran los receptores CXCR1 y CXCR2. A pesar de la importancia crítica de estas respuestas
40 de quimiocinas en muchos entornos, las respuestas de células inflamatorias son suficientemente dañinas para que la identificación de herramientas terapéuticas para bloquear las quimiocinas ELR⁺ sea de interés.

Las quimiocinas ELR atraen químicamente y activan las células inflamatorias a través de sus receptores CXCR1 y CXCR2. El CXCR1 es específico para CXCL8 y CXCL6, mientras que el CXCR2 se une a CXCL8 con alta afinidad, pero se une también a CXCL1, CXCL5 y CXCL6 con afinidades algo inferiores. La señalización CXCL8 en líneas
45 celulares transfectadas con CXCR1 o CXCR2 humano induce respuestas quimiotácticas equipotentes. Los cambios en Ca⁺⁺ sin neutrófilos citosólicos y la desgranulación celular en respuesta a CXCL8 están también mediados por ambos receptores, pero el estallido respiratorio y la activación de la fosfolipasa D dependen, según se ha informado, exclusivamente de CXCR1. Por otra parte, se ha informado de que un antagonista no peptídico de CXCR2, pero no CXCR1, antagoniza la quimiotaxis de neutrófilos mediada por CXCL8, pero no la activación
50 celular. Finalmente, hay abundante evidencia de que las quimiocinas se expresan más frecuentemente de manera redundante durante las respuestas inflamatorias.

El documento WO 2007/124424 divulga compuestos útiles en el tratamiento de estados de enfermedad mediados por IL-8, incluyendo el compuesto N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea, y

el enantiómero N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea. Sigue habiendo una necesidad de tratamiento, en este campo, para compuestos que son capaces de antagonizar CXCR2.

Sumario de la invención

5 En un aspecto, se proporciona una nueva sal bromhidrato de N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea, particularmente la sal bromhidrato del enantiómero N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea (el presente compuesto).

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el presente compuesto para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de CXCR2.

10 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el presente compuesto y uno o más de los vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se divulga también un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de CXCR2 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del presente compuesto.

15 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso del presente compuesto en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de CXCR2.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende el presente compuesto y al menos un agente terapéutico adicional.

20 En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el presente compuesto y al menos un agente terapéutico adicional y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende el presente compuesto y al menos un agente terapéutico adicional para su uso en terapia, particularmente para el tratamiento de una enfermedad o una afección para la cual está indicado un antagonista de CXCR2.

25 Se divulga también un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de CXCR2, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende el presente compuesto y al menos un agente terapéutico adicional.

30 En un aspecto adicional, se proporciona el uso de una combinación que comprende el presente compuesto y al menos un agente terapéutico adicional en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de CXCR2.

Se divulga también un procedimiento de inhibición de la unión de IL 8 a sus receptores en un mamífero, particularmente un ser humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del presente compuesto.

35 Lista de figuras

Figura 1: la sal de HBr presenta una tasa de disolución mejorada sin gelificación a pH gástrico bajo

Figura 2: la sal de HBr proporciona la tasa de disolución más elevada a un pH gástrico elevado.

Descripción detallada de la invención

40 Se ha encontrado que la sal bromhidrato presenta ventajas sobre la base libre que la hacen particularmente adecuada para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un antagonista de CXCR2, por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

45 Específicamente, la sal bromhidrato demuestra perfiles de solubilidad y de disolución mejoradas a un pH más alto en comparación con la base libre. Muchos pacientes con EPOC toman también inhibidores de la bomba de protones y, de esta manera, pueden tener un pH gástrico más alto que la media. Dichos pacientes no recibirían la misma exposición a la base libre que los pacientes sanos y, por lo tanto, la solubilidad y la disolución aumentadas de la sal bromhidrato aumenta la exposición en dichos pacientes.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad efectiva" significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o un médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido dicha cantidad, resulte en un tratamiento, una curación, una prevención mejorados o en una mejora de una enfermedad, un trastorno o un efecto secundario mejorados, o en una disminución de la tasa de avance de una enfermedad o un trastorno. La expresión incluye también dentro de su alcance cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad ni irritación excesivas, ni ningún otro problema o complicación, proporcional a una relación riesgo/beneficio razonable.

El presente compuesto puede existir en las formas solvatada y no solvatada. Tal como se usa en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en la presente invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal) y un disolvente. Dichos disolventes para el propósito de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. El experto en la materia apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables para compuestos cristalinos en los que las moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina durante la cristalización. Las moléculas de disolvente incorporadas pueden ser moléculas de agua o moléculas no acuosas, tales como moléculas de etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y de acetato de etilo. La red cristalina con moléculas de agua incorporadas se denomina típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. En una realización, el presente compuesto es un hemihidrato.

El presente compuesto puede tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo, y se entiende que dichas formas polimórficas ("polimorfos") están comprendidas dentro del alcance de la invención. Generalmente, el polimorfismo puede ocurrir como respuesta a cambios en la temperatura o en la presión, o en ambos, y puede resultar también de variaciones en el procedimiento de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por varias características físicas conocidas en la técnica, tales como patrones de difracción de rayos X, la solubilidad y el punto de fusión.

Aunque es posible que, para su uso en terapia, el presente compuesto pueda administrarse como producto químico en bruto, es posible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden el presente compuesto y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El vehículo, diluyente o excipiente o vehículos, diluyentes o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudiciales para el receptor de la misma. Según otro aspecto de la invención, se proporciona también un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que incluye el agente, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede ser para su uso en el tratamiento y/o en la profilaxis de cualquiera de las afecciones descritas en la presente memoria.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferentes son aquellas que contienen una dosis o sub dosis diaria, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Por lo tanto, dichas dosis unitarias pueden administrarse una o más de una vez al día. Dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por medio de cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, inhalada, intranasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el vehículo o excipiente o los vehículos o excipientes.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles; o emulsiones líquidas aceite-en-agua o emulsiones líquidas agua-en-aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo oral, inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol,

agua, etc. Los polvos se preparan reduciendo el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico preparado de manera similar, tal como un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Puede haber presentes también agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

5 Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, tal como se ha descrito anteriormente, y rellenando las vainas de gelatina formadas. Pueden añadirse agentes deslizantes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Puede añadirse también un agente disgregante o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

10 Además, cuando se desee o sea necesario, pueden incorporarse también en la mezcla agentes aglutinantes, deslizantes, lubricantes, agentes edulcorantes, sabores, agentes desintegrantes y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación
15 incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o pre-presionando, añadiendo un lubricante y un desintegrante y presionando los comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, triturado adecuadamente, con un diluyente o base tal como se ha descrito
20 anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciendo con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de una pantalla o tamiz. Como una alternativa a la
25 granulación, la mezcla de polvo puede ser pasada a través de la máquina de formación de comprimidos y el resultado son barras formadas imperfectamente fracturadas en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para prevenir que se peguen a las matrices formadoras de comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprime en comprimidos. Los compuestos de la presente invención pueden combinarse también con un vehículo inerte que fluye libremente y
30 pueden comprimirse en comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o de aplicación de presión previa. Puede proporcionarse un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en una capa sellante de laca, un revestimiento de azúcar o material polimérico y un revestimiento pulido de cera. Pueden añadirse colorantes a estos revestimientos para distinguir diferentes dosis unitarias.

35 Como se usa en la presente memoria, el presente compuesto incluye todos los solvatos, complejos, polimorfos, derivados radiomarcados, de la sal bromhidrato de N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea.

Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en una forma de dosis unitaria, de manera que una cantidad determinada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los
40 elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden añadirse también solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, etc.

45 Cuando sea apropiado, las composiciones de dosificación unitaria para la administración oral pueden ser microencapsuladas. La composición puede prepararse también para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, revistiendo o incorporando material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol,
50 estearilamina o fosfatidilcolinas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado.

55 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las composiciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica. Cuando se formula en una pomada, el ingrediente activo puede emplearse con una base de pomada parafrínica o miscible en agua. De manera alternativa, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite-en-agua o una base de agua-en-aceite.

- 5 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica al ojo incluyen gotas oculares, en las que el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

- 10 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

Las formas de dosificación para administración nasal o inhalada pueden formularse de manera conveniente como aerosoles, soluciones, gotas en suspensiones, geles o polvos secos.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

- 15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parental incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la composición en isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido
- 20 estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

- 25 Debería entenderse que, además de los ingredientes particularmente indicados anteriormente, las composiciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz del presente compuesto dependerá de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del sujeto, la afección precisa que requiere el tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y en última instancia, quedará a discreción del médico o veterinario encargado. En particular, el sujeto a tratar es un mamífero, particularmente un ser humano.

- 30 El agente puede administrarse en una dosis diaria. Esta cantidad puede administrarse en una sola dosis por día o en un número (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) de sub-dosis por día, de manera que la dosis diaria total sea la misma.

- 35 Para todos los procedimientos de uso divulgados en la presente memoria para el compuesto de la invención, el régimen de dosificación oral diaria será preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación parenteral diaria será de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria será preferentemente de 0,1 mg a 150 mg, administrado de una a cuatro, preferentemente dos o tres veces al día. El régimen de dosificación por inhalación diaria será preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg por día. Una persona experta en la técnica también reconocerá que la cantidad y la separación óptimas de
- 40 las dosis individuales de un compuesto de la invención vendrán determinadas por la naturaleza y la extensión de la afección que está siendo tratada, la forma, la ruta y el sitio de administración, y el paciente en particular que está siendo tratado, y que dichos óptimos pueden determinarse mediante técnicas convencionales. Una persona experta en la técnica apreciará también que el curso óptimo de tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto de la invención administrado por día durante un número definido de días, puede determinarse por las
- 45 personas expertas en la técnica usando ensayos de determinación de cursos de tratamiento convencionales. Todo lo indicado anteriormente se refiere a cantidades de la base libre.

El presente compuesto es útil en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de cualquier estado de enfermedad en un ser humano u otro mamífero, para el cual está indicado un antagonista de CXCR2.

- 50 Se divulga también un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de CXCR2 y cuyo procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz del presente compuesto.

Hay muchos estados de enfermedad en los que se indica un antagonista de CXCR2. Las enfermedades mediadas por quimiocinas incluyen psoriasis, dermatitis atópica, osteoartritis, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de distrés o dificultad respiratoria en adultos, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, accidente cerebrovascular, shock séptico, shock endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de shock tóxico, lesión por reperfusión cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, reacción de injerto contra huésped, enfermedad de Alzheimer, rechazo de aloinjerto, malaria, restinosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis, enfermedades virales tales como el rinovirus o la liberación no deseada de células madre hematopoyéticas. En particular, el compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el síndrome de distrés respiratorio en adultos.

Preferentemente, el presente compuesto es útil para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Las enfermedades de la presente invención se caracterizan principalmente por infiltración masiva de neutrófilos, infiltración de células T o crecimiento neovascular, y están asociadas con una mayor producción de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78, que es responsable de la quimiotaxis de los neutrófilos en el sitio inflamatorio o del crecimiento direccional de las células endoteliales. En contraste con otras citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF e IL-6), IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 tienen la propiedad única de promover la quimiotaxis de los neutrófilos, la liberación de enzimas incluyendo, pero sin limitarse a, la liberación de elastasa, así como a la producción y activación de superóxido. Las α -quimiocinas, pero particularmente, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78, que trabajan a través del receptor de IL-8 de tipo I o II, pueden promover la neovascularización de tumores promoviendo el crecimiento direccional de las células endoteliales. Por lo tanto, la inhibición de la quimiotaxis o la activación inducidas por IL-8 conduciría a una reducción directa en la infiltración de neutrófilos. La evidencia reciente implica también el papel de las quimiocinas en el tratamiento de las infecciones por VIH, Littleman et al., Nature 381, pp. 661 (1996) y Koup et al., Nature 381, pp. 30 667 (1996).

La evidencia presente indica también el uso de inhibidores de IL-8 en el tratamiento de la aterosclerosis. La primera referencia, Boisvert et al., 1. Clin. Invest, 1998, 101:353-363 muestra, a través de un trasplante de médula ósea, que la ausencia de receptores de IL-8 en las células madre (y, por lo tanto, en monocitos/macrófagos) conduce a una reducción en el desarrollo de placas ateroscleróticas en ratones con deficiencia de receptores de LDL.

La presente invención proporciona también un medio para tratar lesiones del SNC. Dicho tratamiento se proporciona en un entorno o contexto agudo, así como para la prevención de lesiones en aquellos individuos considerados como susceptibles a las lesiones. Las lesiones del SNC, tal como se definen en la presente memoria, incluyen traumatismos craneales tanto abiertos como penetrantes, tales como por cirugía, o una lesión traumática craneal cerrada, tal como por una lesión en la región de la cabeza. Se incluye también dentro de esta definición el accidente cerebrovascular isquémico, particularmente en el área del cerebro. El accidente cerebrovascular isquémico puede definirse como un trastorno neurológico focal resultante de un suministro de sangre insuficiente a un área particular del cerebro, normalmente como consecuencia de una embolia, trombos o un cierre ateromatoso local del vaso sanguíneo. El papel de las citoquinas inflamatorias en esta área ha ido emergiendo y la presente invención proporciona medios para el tratamiento potencial de estas lesiones. Se ha dispuesto de relativamente pocos tratamientos para una lesión aguda tal como estas.

TNF- α es una citoquina con acciones proinflamatorias, incluyendo la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos endoteliales. Los leucocitos se infiltran en las lesiones cerebrales isquémicas y, por lo tanto, los compuestos que inhiben o disminuyen los niveles de TNF serían útiles para el tratamiento de la lesión cerebral isquémica. Véase Liu et al., Stroke, vol. 25., No. 7, pp. 1481-88 (1994) cuya divulgación se incorpora a la presente memoria por referencia.

Los modelos de lesiones craneales cerradas y el tratamiento con agentes 5-LO/CO mixtos se describe en Shohami et al., 1. de Vasc & Physiology and Pharmacology, vol. 3, No.2, pp. 99-107 (1992). Se encontró que el tratamiento que reduce la formación de edemas mejora el resultado funcional en los animales tratados.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "citoquina" se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecta a las funciones de las células y es una molécula que modula las interacciones entre las células en la respuesta inmune, inflamatoria o hematopoyética. Una citoquina incluye, pero no se limita a, monocinas y linfocinas, independientemente de qué células las producen. Por ejemplo, generalmente se hace referencia a una monocina como producida y secretada por una célula mononuclear, tal como un macrófago y/o un monocito. Sin embargo, muchas otras células producen también monocinas, como las células asesinas naturales, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliales, astrocitos cerebrales, células estromales de la médula ósea, queratinocitos epiderales y linfocitos B.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con o pueden incluir uno o más agentes terapéuticos diferentes y pueden administrarse secuencial o simultáneamente por cualquier vía conveniente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas.

5 De esta manera, la invención incluye en un aspecto adicional una combinación que comprende el presente compuesto junto con al menos otro agente terapéuticamente activo.

Las cantidades del compuesto o de los compuestos de la invención y del otro agente o de los otros agentes farmacéuticamente activos y los tiempos de administración relativos se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

10 Los compuestos de la presente invención y otros agentes terapéuticos pueden emplearse en combinación mediante administración simultánea en una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos. De manera alternativa, la combinación puede administrarse por separado en composiciones farmacéuticas separadas, cada una de las cuales incluye uno de los compuestos de una manera secuencial en la que, por ejemplo, el compuesto de la invención se administra primero y el otro segundo y viceversa. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o separada en el tiempo. Además, no importa si
15 los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y el otro compuesto puede administrarse por vía oral.

Las combinaciones pueden presentarse como un kit de combinación. Por la expresión "kit de combinación" o "kit de partes", tal como se usa en la presente memoria, se entiende la composición o las composiciones farmacéuticas que se usan para administrar la combinación según la invención. Cuando ambos compuestos se
20 administran simultáneamente, el kit de combinación puede contener ambos compuestos en una única composición farmacéutica, tal como un comprimido, o en composiciones farmacéuticas separadas. Cuando los compuestos no se administran simultáneamente, el kit de combinación contendrá cada compuesto en composiciones farmacéuticas separadas en un solo paquete o en composiciones farmacéuticas separadas en paquetes separados.

25 El kit de combinación puede proporcionarse también con instrucciones, tales como las instrucciones de dosis y de administración. Dichas instrucciones de dosis y de administración pueden ser del tipo que son proporcionadas a un médico, por ejemplo, mediante una etiqueta del producto farmacéutico, o pueden ser del tipo que son proporcionadas por un médico, tales como las instrucciones a un paciente.

30 Cuando la combinación se administra por separado de una manera secuencial en la que uno se administra primero y el otro segundo o viceversa, dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o separada en el tiempo. Por ejemplo, la administración del otro agente varios minutos a varias docenas de minutos después de la administración del primer agente, y la administración del otro agente de varias horas a varios días después de la administración del primer agente, en el que el lapso de tiempo no está limitado, por ejemplo, un agente puede administrarse una vez al día, y el otro agente puede administrarse 2 o 3 veces al día, o un agente puede
35 administrarse una vez a la semana, y el otro agente puede administrarse una vez al día, etc.

Será evidente para una persona experta en la materia que, cuando sea apropiado, los otros ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma de sales, por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácidos o profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo, hidratos, para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas, tales
40 como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. Será evidente también que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma ópticamente pura.

Cuando se combinan en la misma composición, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la composición y pueden formularse para la administración. Cuando se formulan por separado, pueden proporcionarse en cualquier composición conveniente, de manera
45 conveniente, de una manera tal como se conoce para dichos compuestos en la técnica.

Cuando el compuesto de la invención se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, afección o trastorno, la dosis de cada compuesto puede diferir de la dosis cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por las personas expertas en la materia.

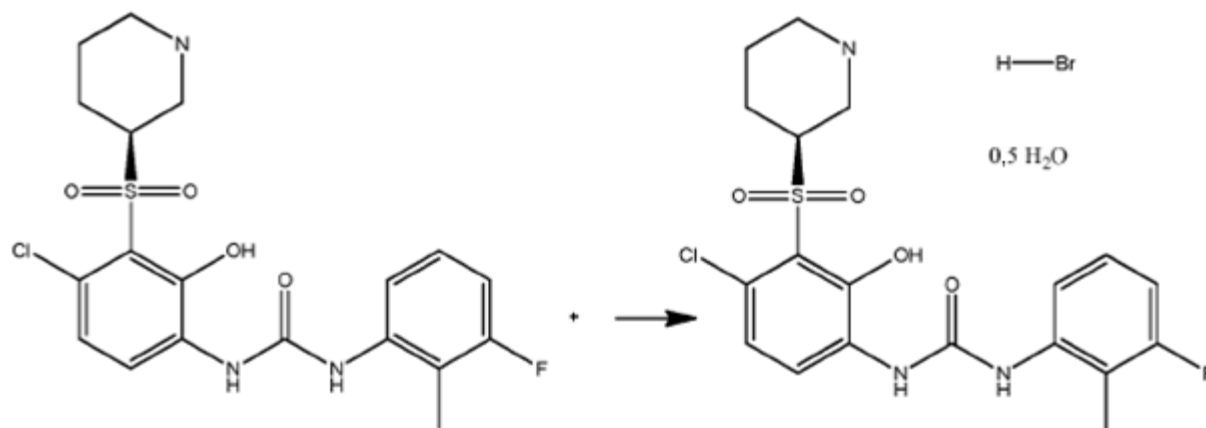
50 El presente compuesto puede usarse en combinación con uno o más agentes diferentes que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, por ejemplo; inmunoterapia con antígeno, antihistamínicos, corticosteroides (por ejemplo, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, budesónida, ciclesonida, furoato de mometasona, triamcinolona, flunisolida), AINEs, moduladores de leucotrienos (por ejemplo, montelukast, zafirlukast, pranlukast) Inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa, inhibidores de IKK2, inhibidores de p38,

inhibidores de Syk, inhibidores de elastasa, antagonistas de integrina beta-2, agonistas de adenosina a2a, antagonistas de quimiocinas tales como antagonistas de CCR3 o antagonistas de CCR4, inhibidores de liberación de mediadores, tales como cromoglicato de sodio, inhibidores de la 5-lipoxigenasa (zyflo), antagonistas de DP1, antagonistas de DP2, inhibidores de p13K delta, inhibidores de ITK, inhibidores de LP (lisofosfatídicos) o inhibidores de FLAP (proteína activadora de 5-lipoxigenasa) (por ejemplo, 3-(3-(tert-butiltio)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)bencil)-5-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de sodio), broncodilatadores (por ejemplo, agonistas beta-2, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, teofilina), metotrexato y agentes similares; terapia con anticuerpos monoclonales tal como anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 y agentes similares; terapias con receptores, por ejemplo, etanercept y agentes similares; inmunoterapias no específicas de antígeno (por ejemplo, interferón u otras citoquinas/quimiocinas, moduladores de receptor de citoquinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citoquinas, agonistas de TLR y agentes similares).

El presente compuesto puede prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica, tal como se expone en los Ejemplos específicos descritos a continuación. En todos los procedimientos, se entiende que pueden emplearse grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario según los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan según los procedimientos estándar de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1999) Protecting groups are manipulated in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis de compuestos usando procedimientos que son fácilmente evidentes para las personas expertas en la técnica. La selección de los procedimientos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución deben ser consistentes con la preparación de los compuestos de la invención.

Parte experimental

Síntesis de la sal bromhidrato de N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonyl]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea.



N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonyl]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea (que puede prepararse tal como se describe en el documento WO2007/124424) se suspendió en IPA a 50±3°C antes de añadir HBr al 48% en peso en agua durante al menos 30 minutos y se lavó con agua. La mezcla de reacción se envejeció a 50±3°C durante al menos 180 minutos antes de ser calentada a 75±3°C. La solución resultante se aclaró en un recipiente limpio seguido de agua al 10% en peso en IPA a 75±3°C. La solución resultante se enfrió a 40±3°C antes de ser sembrada con la sal bromhidrato, se suspendió en agua al 10% en peso en IPA que se había tratado con ultrasonidos durante al menos 2 minutos. A continuación, la suspensión resultante se envejeció a 40±3°C durante al menos 48 horas antes de ser enfriada a 0±3°C a 0,2°C por minuto. La suspensión resultante se envejeció a continuación a 0±3°C durante al menos 24 horas antes de que el sólido se recogiera mediante filtración y se lavara con 10% en peso de agua en IPA. La semilla se preparó añadiendo cHBr a una suspensión del compuesto de base libre en IPA, que a continuación se usó para sembrar lotes posteriores y más grandes.

El producto se secó bajo vacío a 50±5°C. La sal de HBr es un hemihidrato.

Solubilidad

La solubilidad de la sal de HBr es más alta que la base libre a pH más altos y en fluidos intestinales simulados (véanse las tablas a continuación). La solubilidad en los fluidos intestinales simulados se reduce con el tiempo, pero todavía es mucho más alta que la solubilidad de la base libre equivalente.

Medios	Solubilidad (mcg/ml)					
	Base libre micronizada			Sal de HBr		
	0,5 horas	4 horas	24 horas	0,5 horas	4 horas	24 horas
SGF pH1,6	715	808	842	757	795	779
Phares FaSSIF pH 6,5	9	18	10	459	272	56
Phares FeSSIF pH 6,5	19	24	25	724	841	340
pH 2,0	601	662	697	605	635	609
pH 4,0	21	23	24	685	670	609
pH 6,0	4	4	4	194	13	5
pH 8,0	5	5	5	52	13	8

Medios	Sal de HBr-Solubilidad (mcg/ml)								
	Lote 1			Lote 2			Lote 3		
	0,5 horas	4 horas	24 horas	0,5 horas	4 horas	24 horas	0,5 horas	4 horas	24 horas
SGF pH 1,6	770	787	795	414	647	800	757	795	779
Phares FaSSif pH 6,5	420	384	64	270	379	79	459	227	56
Fares FeSSIF pH,5	838	833	788	478	846	834	724	841	340
pH 2,0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	605	635	609
pH 4,0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	685	670	609
pH 6,0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	194	13	5
pH 8,0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	52	13	8

5 Disolución

Perfiles de disolución de la sal de HBr (50 mg como forma libre) en una cápsula en comparación con la base libre en fluido gástrico simulado a pH 1,6 y en tampón de citrato a pH 4. La sal de HBr es mejor. El mesilato pareció gelificarse y el HBr se consideró superior tanto a la sal de mesilato como a la base libre. Véanse las Figuras 1 y 2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un hemihidrato de la sal bromhidrato de N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea
2. Compuesto según la reivindicación 1 para uso en terapia.
- 5 3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un ser humano para el que está indicado un antagonista de CXCR2.
4. Compuesto para su uso según la reivindicación 3, en el que la enfermedad o la afección es COPD.
5. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 6. Combinación que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y al menos un agente terapéutico adicional.
7. Combinación según la reivindicación 6 para su uso en terapia.
8. Combinación según la reivindicación 6 o 7 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o una afección en un ser humano para la cual está indicado un antagonista de CXCR2.
- 15 9. Combinación para su uso según la reivindicación 11, en la que la enfermedad o la afección es COPD.
10. Composición farmacéutica que comprende una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 6-9 y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

FIGURA 1

La sal de HBr presenta una tasa de disolución sin gelificación mejorada a pH gástrico bajo

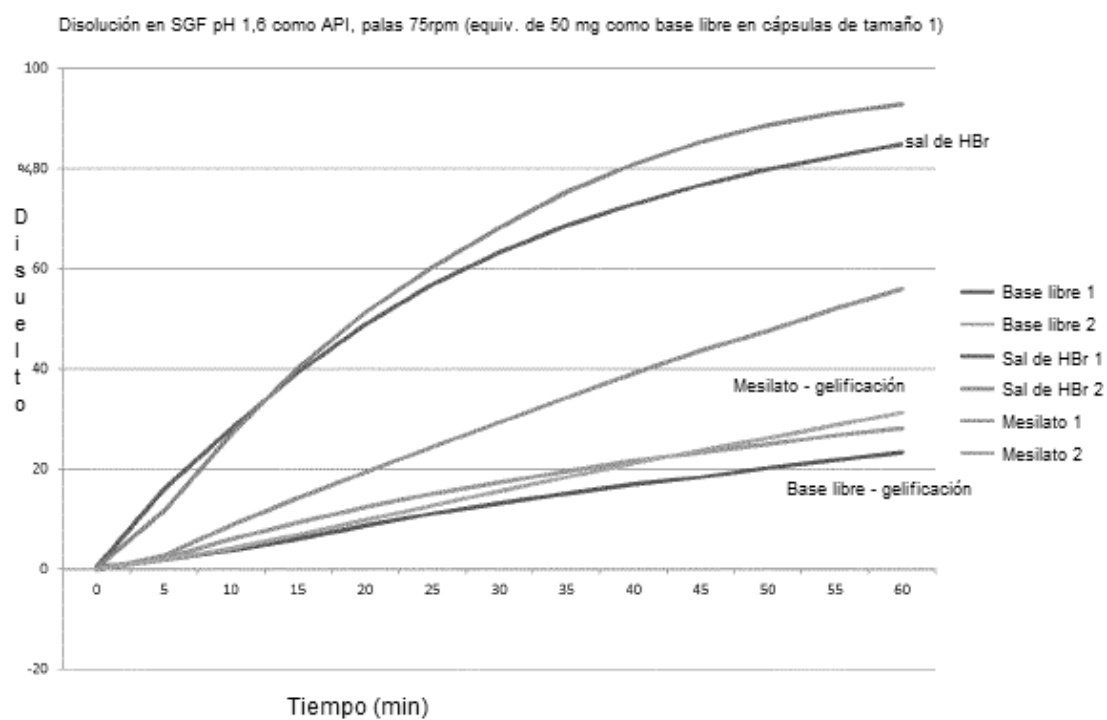


FIGURA 2 El fármaco con sal de HBr proporciona la mayor tasa de disolución a un pH gástrico elevado

Disolución en tampón citrato pH 4,0, como API, palas, 900 ml, 75 rpm (equiv. de 50 mg como base libre en cápsulas de tamaño 2)

