

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 310**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2016 PCT/GB2016/052214**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2017 WO17017414**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2016 E 16745493 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3325478**

54 Título: **Nuevo compuesto terapéutico y uso en terapia**

30 Prioridad:

24.07.2015 GB 201513115

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

05.03.2020

73 Titular/es:

**PROXIMAGEN, LLC (100.0%)
505 Highway 169 North, Suite 850
Plymouth, MN 55441, US**

72 Inventor/es:

PATIENT, LEE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 746 310 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

Nuevo compuesto terapéutico y uso en terapia

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un nuevo compuesto inhibidor de la SSAO, y al uso de ese compuesto en medicina, y en particular al uso del compuesto en el tratamiento de seres humanos y animales que padecen una afección susceptible de modulación por un inhibidor de la SSAO.

Antecedentes de la invención

10 La actividad de la amina oxidasa sensible a la semicarbazida (Semicarbazide-Sensitive Amino Oxidase: SSAO) es una actividad enzimática expresada por la proteína de adhesión vascular 1 (Vascular Adhesion Protein-1: VAP-1) o la amina oxidasa que contiene cobre 3 (Amina Oxidase Copper Containing 3: AOC3), pertenece a la familia de enzimas de la amina oxidasa que contiene cobre (EC. 1.4.3.6). Por tanto, los inhibidores de la enzima SSAO pueden modular también las funciones biológicas de la proteína VAP-1.

15 Se ha encontrado actividad de SSAO en una diversidad de tejidos, incluyendo tejido de músculo liso vascular y no vascular, endotelio y tejido adiposo [Lewinsohn, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1984, 17, 223 - 256; Nakos y Gosrau, *Folia Histochem. Citobiol.* 1994, 32, 3 - 10; Yu et al., *Biochem. Pharmacol* 1994, 47, 1055 - 1059; Castillo et al., *Neurochem. Int* 1998, 33, 415 - 423; Lyles y Pino, *J. Neural. Transm. Supl.* 1998, 52, 239 - 250; Jaakkola et al., *Am. J. Pathol.* 1999, 155, 1953 - 1965; Morin et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 297, 563 - 572; Salmi y Jalkanen, *Trends Immunol.* 2001, 22, 211 - 216]. Además, la proteína SSAO se encuentra en el plasma sanguíneo y esta forma soluble parece tener propiedades similares a la forma unida a los tejidos [Yu et al., *Biochem. Pharmacol.* 1994, 47, 1055 - 1059; Kurkijärvi et al., *J. Immunol.* 1998, 161, 1549 - 1557].

25 El papel fisiológico preciso de esta abundante enzima está aún pendiente de determinar en su totalidad, pero parece ser que la SSAO y sus productos de reacción pueden tener varias funciones en la señalización y regulación celular. Por ejemplo, hallazgos recientes sugieren que la SSAO desempeña un papel en la absorción de glucosa mediada por GLUT4 [Enrique-Tarancon et al., *J. Biol. Chem* 1998, 273, 8025 - 8032; Morin et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 297, 563 - 572] y en la diferenciación de adipocitos [Fontana et al., *Biochem. J.* 2001, 356, 769 - 777; Mercier et al., *Biochem. J.* 2001, 358, 335 - 342]. Además, se ha demostrado que la SSAO está implicada en procesos inflamatorios en los que actúa como una proteína de adhesión para leucocitos [Salmi y Jalkanen, *Trends Immunol.* 2001, 22, 211 - 216; Salmi y Jalkanen, en "*Adhesion Molecules: Functions and Inhibition*" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237 - 251], y también podría desempeñar un papel en el desarrollo y mantenimiento de la matriz de tejido conjuntivo [Langford et al., *Cardiovasc. Toxicol* 2002, 2 (2), 141 - 150; Göktürk et al., *Am. J. Pathol.* 2003, 163 (5), 1921 - 1928]. Además, recientemente se ha descubierto un vínculo entre la SSAO y la angiogénesis [Noda et al., *FASEB J.* 2008, 22 (8), 2928 - 2935], y basándose en este vínculo se espera que los inhibidores de SSAO tengan un efecto antiangiogénico.

35 Varios estudios en seres humanos han demostrado que la actividad de SSAO en el plasma sanguíneo es elevada en condiciones tales como insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, enfermedad de Alzheimer e inflamación [Lewinsohn, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1984, 17, 223 - 256; Boomsma et al., *Cardiovasc. Res.* 1997, 33, 387 - 391; Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87 - 92; Kurkijärvi et al., *J. Immunol.* 1998, 161, 1549 - 1557; Boomsma et al., *Diabetologia* 1999, 42, 233 - 237; Meszaros et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1999, 24, 299 - 302; Yu et al., *Biochim. Biophys Acta* 2003, 1647 (1-2), 193 - 199; Mátyus et al., *Curr. Med. Chem* 2004, 11 (10), 1285 - 1298; O'Sullivan et al., *Neurotoxicology* 2004, 25 (1-2), 303 - 315; del Mar Hernández et al., *Neurosci. Lett.* 2005, 384 (1-2), 183 - 187]. Se ha sugerido que los reactivos aldehído y peróxido de hidrógeno producidos por las amino oxidasas endógenas contribuyen a la progresión de enfermedades cardiovasculares, complicaciones diabéticas y enfermedad de Alzheimer [Callingham et al., *Prog. Brain Res.* 1995, 106, 305 - 321; Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87 - 92; Yu et al., *Biochim. Biophys Acta* 2003, 1647 (1-2), 193 - 199; Jiang et al., *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008, 34 (2), 194 - 204]. Además, la actividad enzimática de la SSAO está implicada en el proceso de extravasación de leucocitos en sitios de inflamación en donde se ha demostrado que la SSAO se expresa fuertemente en el endotelio vascular [Salmi et al., *Immunity* 2001, 14 (3), 265 - 276; Salmi y Jalkanen, en "*Adhesion Molecules: Functions and Inhibition*" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237 - 251]. Por consiguiente, se ha sugerido que la inhibición de la SSAO tiene valor terapéutico en la prevención de complicaciones diabéticas y en enfermedades inflamatorias [Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Salmi et al., *Immunity* 2001, 14 (3), 265-276; Salter-Cid et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315 (2), 553-562].

50 El documento WO2007146188 enseña que el bloqueo de la actividad de SSAO inhibe el reclutamiento de leucocitos, reduce la respuesta inflamatoria y se espera que sea beneficioso en la prevención y el tratamiento de las convulsiones, por ejemplo en la epilepsia.

55 O'Rourke et al (J Neural Transm. 2007; 114 (6): 845 - 9) examinaron el potencial de los inhibidores de SSAO en enfermedades neurológicas, habiendo demostrado previamente la eficacia de la inhibición de SSAO en un modelo de accidente cerebrovascular en ratas. Un inhibidor de SSAO se prueba en la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) recidivante-remite, un modelo de ratón que comparte muchas características con la esclerosis

múltiple humana. Los datos demuestran el beneficio clínico potencial de la terapia anti-SSAO de molécula pequeña en este modelo y, por lo tanto, en el tratamiento de la esclerosis múltiple humana.

Los animales knockout de SSAO son manifiestamente normales fenotípicamente, pero exhiben una acusada disminución en las respuestas inflamatorias provocadas en respuesta a varios estímulos inflamatorios [Stolen et al., *Immunity* 2005, 22 (1), 105 - 115]. Además, el antagonismo de su función en animales de tipo silvestre en múltiples modelos animales de enfermedad humana (por ejemplo, inflamación de la pata inducida por carragenano, colitis inducida por oxazolona, inflamación pulmonar inducida por lipopolisacáridos, artritis inducida por colágeno, uveítis inducida por endotoxina) por el uso de anticuerpos y/o moléculas pequeñas ha demostrado ser protectora para la disminución de la infiltración de leucocitos, reducción de la gravedad del fenotipo de la enfermedad y la reducción de los niveles de citocinas y quimiocinas inflamatorias [Kirton et al., *Eur. J. Immunol.* 2005, 35 (11), 3119 - 3130; Salter-Cid et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315 (2), 553 - 562; McDonald et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2007, 42, 229 - 243; Salmi y Jalkanen, en "*Adhesion Molecules: Functions and Inhibition*" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237 - 251; Noda et al., *FASEB J.* 2008 22 (4), 1094 - 1103; Noda et al., *FASEB J.* 2008, 22 (8), 2928 - 2935]. Esta protección antiinflamatoria parece ofrecerse en una amplia gama de modelos inflamatorios, todos con mecanismos causales independientes, en lugar de limitarse a una enfermedad o modelo de enfermedad en particular. Esto sugeriría que la SSAO puede ser un punto nodal clave para la regulación de la respuesta inflamatoria y, por lo tanto, es probable que los inhibidores de SSAO sean medicamentos antiinflamatorios efectivos en una amplia gama de enfermedades humanas y animales. La VAP-1 también se ha implicado en la progresión y el mantenimiento de enfermedades fibróticas, incluidas las del hígado y los pulmones. Weston y Adams (*J Neural Transm.* 2011, 118 (7), 1055 - 64) han resumido los datos experimentales que implican a VAP-1 en la fibrosis hepática, y Weston et al. (Poster EASL 2010) informaron que el bloqueo de VAP-1 aceleró la resolución de la fibrosis inducida por tetracloruro de carbono. Además, VAP-1 se ha implicado en la inflamación del pulmón (por ejemplo, Singh et al., 2003, *Virchows Arch* 442: 491-495), lo que sugiere que los bloqueantes de VAP-1 reducirían la inflamación pulmonar y serían por tanto beneficiosos en el tratamiento de la fibrosis quística mediante el tratamiento de los aspectos tanto pro-fibróticos como pro-inflamatorios de la enfermedad.

SSAO (VAP-1) está regulado al alza en el cáncer de estómago y se ha identificado en la vasculatura tumoral del melanoma humano, el hepatoma y los tumores de cabeza y cuello (Yoong KF, McNab G, Hubscher SG, Adams DH. (1998), *J. Immunol.* 160, 3978 - 88; Irijala H, Salmi M, Alanen K, Gre'nman R, Jalkanen S (2001), *Immunol.* 166, 6937 - 6943; Forster-Horvath C, Dome B, Paku S, et al. (2004), *Melanoma Res.* 14, 135 - 40.). Una publicación (Marttila-Ichihara F, Castermans K, Auvinen K, Oude Egbrink MG, Jalkanen S, Griffioen AW, Salmi M. (2010), *J Immunol.* 184, 3164 - 3173) ha demostrado que los ratones que llevan VAP-1 enzimáticamente inactivo desarrollan melanomas más lentamente, y tienen un número y un diámetro de vasos sanguíneos tumorales reducido. El crecimiento reducido de estos tumores también se reflejó en la reducción de la infiltración (en un 60 - 70%) de las células supresoras mieloides. De forma prometedora, la deficiencia de VAP-1 no tuvo efecto sobre la formación de vasos o linfa en el tejido normal.

Por las razones anteriores, se espera que la inhibición de SSAO reduzca los niveles de productos enzimáticos proinflamatorios (aldehídos, peróxido de hidrógeno y amoníaco) al tiempo que disminuye la capacidad adhesiva de las células inmunitarias y, en correspondencia, su activación y extravasación final. Las enfermedades en las que se espera que dicha actividad sea terapéuticamente beneficiosa incluyen todas las enfermedades en las que las células inmunitarias desempeñan un papel destacado en el inicio, el mantenimiento o la resolución de la patología, tales como enfermedades inflamatorias y enfermedades inmunitarias/autoinmunitarias. Entre los ejemplos de tales enfermedades se incluyen la esclerosis múltiple, la artritis y la vasculitis.

Existe una necesidad médica no satisfecha de nuevos inhibidores de SSAO que tengan utilidad en medicina, incluida la medicina veterinaria, en el tratamiento de seres humanos y animales que padecen una afección susceptible de modulación por un inhibidor de la SSAO.

El documento WO 2010/031789 describe compuestos de 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina como inhibidores de la actividad de la SSAO.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona el nuevo compuesto inhibidor de la SSAO {4- [3- (dimetilamino) propoxi] fenil} metil (4S)-4-(propan-2-il)-3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden {4-[3-(dimetilamino) propoxi] fenil} metil (4S)-4-(propan-2-il)-3H,4H,5H,6H,7H-imidazo [4,5-c] piridina-5-carboxilato, y uno o más excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere también a {4- [3- (dimetilamino) propoxi] fenil} metil (4S)-4-(propan-2-il)-3H,4H,5H, 6H,7H-imidazo [4,5-c] piridina-5-carboxilato para su uso en medicina, incluyendo la medicina veterinaria.

La invención se refiere también a {4- [3- (dimetilamino) propoxi] fenil} metil (4S)-4-(propan-2-il) -3H,4H,5H,6H,7H-imidazo [4,5-c] piridina-5-carboxilato para su uso en el tratamiento de un ser humano o un animal que padece una enfermedad o afección susceptible a la modulación de la SSAO.

5 En una realización, la enfermedad o afección susceptible a la modulación de la SSAO se selecciona entre una inflamación, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmunitario o autoinmunitario, o la inhibición del crecimiento tumoral.

10 En una realización, la inflamación o enfermedad inflamatoria o trastorno inmunitario o autoinmunitario se selecciona entre artritis (incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis y artritis psoriásica), sinovitis, vasculitis, enfermedad de Sjogren, una afección asociada con la inflamación del intestino (incluida la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome del intestino irritable), aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide cerebral, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, una enfermedad inflamatoria pulmonar (incluyendo asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de dificultad respiratoria aguda), una enfermedad fibrótica (que incluye fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca, fibrosis hepática y esclerosis sistémica (esclerodermia)), una enfermedad inflamatoria de la piel (que incluye dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis), una enfermedad inflamatoria del ojo (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad, uveítis y retinopatía diabética), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, una afección inflamatoria y/o autoinmunitaria del hígado (que incluye hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, enfermedad hepática alcohólica), colangitis esclerosante y colangitis autoinmunitaria), diabetes (tipo I o II) y/o las complicaciones de las mismas, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, una enfermedad isquémica (incluyendo accidente cerebrovascular y lesión por isquemia-reperusión) o infarto de miocardio y/o sus complicaciones, o epilepsia.

15

20

25 En una realización, el {4- [3- (dimetilamino) propoxi] fenil} metil (4S)-4-(propan-2-il) -3H, 4H, 5H, 6H, 7H-imidazo [4,5-c]piridina-5-carboxilato tiene utilidad en el tratamiento de un animal que padece una enfermedad o afección susceptible a la modulación de la SSAO. En una realización, el animal es un mamífero no humano. En una realización, el animal es un animal de compañía. En una realización, el animal se selecciona entre el grupo consistente en gatos, perros, roedores incluyendo ratones, conejos, jerbos, chinchillas, ratas, conejillos de indias, hámsters, caballos, ponis, burros, y ganado que incluye cerdos, vacas, toros y ovejas.

Breve descripción de los dibujos

30 Figura 1: Efecto de {4- [3- (dimetilamino) propoxi] fenil} metil (4S)-4-(propan-2-il) -3H, 4H, 5H, 6H, 7H-imidazo [4,5-c] piridina-5-carboxilato (al que se hace referencia en este documento como Ejemplo 1) sobre el Índice Artrítico en el Modelo de Ratón de Artritis Inducida por Colágeno. Los datos muestran una disminución dependiente de la dosis en la velocidad de desarrollo de la enfermedad.

35 Figura 2: Evaluación histológica de las articulaciones después del tratamiento con el Ejemplo 1 en el Modelo de Ratón de Artritis Inducida por Colágeno. Los datos muestran una inhibición de la inflamación dependiente de la dosis, formación de pannus, lesión del cartílago y resorción ósea.

40 Figuras 3 a 6: Efecto del Ejemplo 1 en el modelo de ratón de colitis inducida por DSS. Los datos muestran una mejora dependiente de la dosis en el modelo de colitis por DSS, alcanzando la dosis de 100 mg/kg efectos estadísticamente significativos sobre el peso corporal general (Figura 3), puntuaciones de endoscopia en el día 12 (Figura 4), peso del colon (Figura 5) y diarrea (Figura 6).

Figura 7: Efecto del Ejemplo 1 en el modelo EAE de recidiva-remisión de PLP de ratón. Los datos muestran una disminución dependiente de la dosis en el tiempo de remisión de la enfermedad, un mayor tiempo de recidiva de la enfermedad y una disminución de la gravedad de la enfermedad.

45 Figura 8: Efecto del Ejemplo 1 en un Modelo de Fibrosis Hepática inducida por tetracloruro de carbono. Los datos muestran que el tratamiento con el Ejemplo 1 redujo significativamente la deposición de colágeno en el hígado.

Figura 9: Efecto del Ejemplo 1 en un modelo murino de liberación de citocina inducida por LPS. Los datos muestran una disminución estadísticamente significativa dependiente de la dosis en los niveles de TNF α en suero.

Figura 10: Efecto del Ejemplo 1 en el modelo de neovascularización coroidea de ratón. Los datos muestran una importante reducción del tamaño de la lesión.

50 Figura 11: Efecto del Ejemplo 1 en un modelo murino de distrofia muscular de Duchenne. Los datos muestran una reducción significativa en monocitos proinflamatorios, citocinas, macrófagos, células B, células T y TGF β en ratones mdx.

Descripción de la invención

Composiciones y formulaciones

5 El {4- [3- (dimetilamino) propoxi] fenil} metil (4S)-4-(propan-2-il) -3H, 4H, 5H, 6H, 7H-imidazo [4,5-c] piridina-5-carboxilato puede usarse como tal o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Para evitar dudas, la expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables" como se usa en este documento incluye sales veterinariamente aceptables; y la expresión "composición o composiciones farmacéuticas" como se usa en este documento incluye composiciones veterinarias. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácido derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como hidroclouros, hidrobromuros, p-toluenosulfonatos, metanosulfonatos, fosfatos, sulfatos, percloratos, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, citratos, malonatos, succinatos, lactatos, oxalatos, tartratos y benzoatos.

10 Una dosis típica es de 1 a 200 mg/kg, administrada una o más veces al día o mediante infusión continua. El fármaco se administra preferiblemente por vía intravenosa o por vía oral. En una realización, la dosis típica es de 1 a 100 mg/kg por vía oral dos veces al día, o de 1 a 200 mg/kg por vía oral una vez al día. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para un paciente en particular dependerá de diversos factores que incluyen la edad, el peso corporal, el estado general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la combinación de medicamentos y la gravedad de la afección concreta que está siendo sometida a terapia.

15 Una composición farmacéutica o veterinaria que contiene el ingrediente activo puede estar en cualquier forma adecuada, por ejemplo soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, polvos o gránulos dispersables, parches transdérmicos o transmucosos, cremas, pomadas o emulsiones.

20 La composición farmacéutica o veterinaria puede estar en forma de solución o suspensión acuosa o no acuosa (por ejemplo oleosa) inyectable estéril. La preparación inyectable estéril puede estar también en una solución o suspensión inyectable estéril, en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución tampón de fosfato, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos los mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables. Las suspensiones pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado en otra parte.

30 Las suspensiones acuosas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como la sacarosa o la sacarina.

40 Las suspensiones no acuosas (es decir, oleosas) se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

45 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Se conocen agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados.

50 Las composiciones farmacéuticas o veterinarias de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán.

55 El agente activo también puede administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a

temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y que, por tanto, se fundirá en el recto liberando el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

5 Para la administración tópica, se pueden emplear parches transdérmicos y transmucosos, cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones. Para la administración sublingual se pueden usar formulaciones de comprimidos de disolución rápida, así como varias de las presentaciones descritas anteriormente. Para la administración oral, el fármaco puede administrarse en forma de comprimidos, cápsulas o líquidos.

Síntesis de {4-[3-(dimetilamino) propoxi] fenil} metil (4S)-4-(propan-2-il) -3H, 4H, 5H, 6H, 7H-imidazo [4,5-c] piridina-5-carboxilato (Ejemplo 1).

Se han utilizado las abreviaturas siguientes:

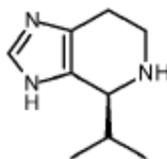
10	CFA	adyuvante de Freund completo
	DCM	diclorometano
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMSO	dimetilsulfóxido
	(-)-DPTT	ácido (-)-di-O, O'-p-toluil-L-tartárico
15	DSC	N,N-disuccinimidilcarbonato
	ee	exceso enantiomérico
	ES ⁺	electrospray
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
20	h	hora
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
	LCMS	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
	LPS	lipopolisacárido
25	Acetonitrilo	MeCN
	[MH] ⁺	ion molecular protonado
	min	minuto
	RP	fase inversa
	tR	tiempo de retención
30	TFA	ácido trifluoroacético

Metodos experimentales

Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente a menos que se especifique otra cosa. La cromatografía preparativa se realizó usando un sistema CombiFlash Companion equipado con una columna de sílice GraceResolv. La HPLC de fase inversa se realizó en un sistema Gilson con un detector UV equipado con columnas Phenomenex Synergi Hydro RP 150 × 10 mm, o YMC ODS-A 100/150 × 20 mm. Las fracciones más puras se recogieron, se concentraron y se secaron a vacío. Los compuestos se secaron típicamente en un horno de vacío a 40°C antes del análisis de pureza. El análisis del compuesto se realizó mediante HPLC/LCMS usando un sistema de HPLC Agilent 1100/espectrómetro de masas Waters ZQ conectado a un sistema HPLC Agilent 1100 con una columna Phenomenex Synergi, RP-Hydro (150 × 4,6 mm, 4 µm, 1,5 ml por minuto, 30 °C, gradiente 5 - 100% MeCN (+ 0,085% TFA) en agua (+ 0,1% TFA) durante 7 min, 200-300 nm). Los excesos enantioméricos se determinaron mediante HPLC quiral realizada en un sistema Agilent 1200 usando una columna Astec Chirobiotic V 100 × 4,6 mm 5 µm. Los compuestos preparados se nombraron usando la nomenclatura de la IUPAC.

Intermedio 1

(4S)-4-(Propan-2-il) -3H,4H,5H,6H,7H-imidazo [4,5-c] piridina

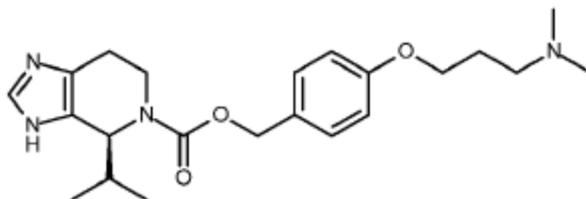


45 Se suspendió diclorhidrato de histamina (47,7 g, 259 mmol) en EtOH (150 mL) y agua (5 mL), se añadió NaOH (20,7 g, 518 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C. Se añadió gota a gota isobutiraldehído (28,6 mL, 314 mmol) a lo largo de 50 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 18 h, se enfrió a 0 °C durante 1 h y se filtró, lavando con EtOH (250 mL). Los filtrados combinados se diluyeron con EtOH (400 mL) y se añadieron (-)-DPTT (200 g, 518 mmol), agua (1,2 L) y EtOH (400 mL). La mezcla de reacción se calentó a 58 °C hasta que la disolución se hizo

completa, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 16 h. El precipitado se recogió mediante filtración y se recrystalizó tres veces en EtOH:agua 1:1. Este proceso se repitió a la misma escala (47,7 g) y los productos se combinaron y se recrystalizaron seis veces en EtOH:agua 1:1 a 80 °C. El residuo (146 g, 155 mmol) se suspendió en EtOAc (285 mL) y se añadió una solución de H₂SO₄ (9,00 mL, 168 mmol) en agua (107 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y la capa acuosa se separó, se lavó con EtOAc (177 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió con precaución una solución de KOH (19,2 g, 342 mmol) en agua (16 mL) y EtOH (73 mL). La mezcla de reacción se diluyó con EtOH (177 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOH (100 mL) y se concentró bajo vacío para dar el compuesto del título (21,0 g, 24,5%) como un aceite amarillo claro. LCMS (ES⁺): 166,1 [MH]⁺. HPLC: Rt 0,51 min, 98,8% de pureza. HPLC quiral: tR 8,79 min, > 99% ee.

Ejemplo 1

{4-[3-(Dimetilamino) propoxi] fenil} metil (4S) -4-(propan-2-il) -3H,4H,5H,6H,7H-imidazo [4,5-c] piridina-5- carboxilato



Se disolvió {4- [3- (dimetilamino) propoxi] fenil} metanol (13,9 g, 66,6 mmol) en MeCN (200 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron DSC (17,1 g, 66,6 mmol) y DIPEA (11,7 mL, 90,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió una suspensión del producto Intermedio 1 (10,0 g, 60,5 mmol) en DCM (100 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 17 h y se concentró bajo vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (200 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (250 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal para dar el compuesto del título (7,52 g, 31%) como una goma incolora. Este proceso se repitió con 2,00 g de producto Intermedio 1, y los productos se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto del título (11,5 g, 39,5%) como una goma incolora. LCMS (ES⁺): 401,0 [MH]⁺. HPLC: tR 3,91 min, 99,7% de pureza.

Pruebas biológicas

25 Ensayos de inhibición de enzimas SSAO *in vitro*

El ensayo de inhibición de la enzima SSAO *in vitro* se realizó a temperatura ambiente con SSAO humana purificada expresada de manera recombinante. La enzima se preparó esencialmente como se describe en Öhman et al. (Protein Expression and Purification 46 (2006) 321 - 331). La actividad enzimática se analizó con bencilamina como sustrato midiendo la producción de peróxido de hidrógeno en una reacción acoplada a peroxidasa de rábano picante (HRP). Brevemente, el compuesto de prueba se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración de 10 mM. Las medidas de respuesta a la dosis se ensayaron creando diluciones en serie 1:10 en DMSO para producir una curva de 7 puntos o haciendo diluciones en serie 1:3 en DMSO para producir curvas de 11 puntos. La concentración máxima se ajustó dependiendo de la potencia del compuesto y la dilución posterior en el tampón de reacción produjo una concentración final de DMSO ≤ 2%.

35 En una reacción acoplada a peroxidasa de rábano picante (HRP), la oxidación con peróxido de hidrógeno de 10-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina produjo resorufina, que es un compuesto altamente fluorescente (Zhou and Panchuk-Voloshina. Analytical Biochemistry 253 (1997) 169 - 174; Kit de ensayo de peróxido de hidrógeno/peroxidasa Amplex® Red, Invitrogen A22188). La enzima y el compuesto de prueba en fosfato sódico 50 mM, pH 7,4 se preincubaron en placas de microtitulación de fondo plano durante aproximadamente 15 minutos antes de iniciar la reacción mediante la adición de una mezcla de HRP, bencilamina y reactivo Amplex. La concentración de bencilamina se fijó a una concentración correspondiente a la constante de Michaelis, determinada usando procedimientos estándar. La intensidad de fluorescencia se midió luego en diversos instantes durante 1-2 h, excitando a 544 nm y leyendo la emisión a 590 nm. Las concentraciones finales de los reactivos en los pocillos de ensayo fueron: enzima SSAO 1 µg/mL, bencilamina 100 µM, reactivo Amplex 20 µM, HRP 0,1 U/mL y concentraciones variables del compuesto de prueba. La inhibición se midió como % de disminución de la señal en comparación con un testigo sin inhibidor (solo DMSO diluido). La señal de fondo de una muestra que no contiene enzima SSAO se sustrajo de todos los puntos de datos. Los datos se ajustaron a un modelo logístico de cuatro parámetros y se calculó un valor de IC₅₀ usando los programas GraphPad Prism 4 o XLfit 4.

Estudio 1

Efecto del Ejemplo 1 en el modelo establecido de ratón de artritis inducida por colágeno

Se evaluó el Ejemplo 1 en un modelo establecido de ratón de artritis inducida por colágeno. La enfermedad se indujo en ratones macho DBA/1J mediante una inyección subcutánea de una emulsión de colágeno (bovino)/CFA en la base de la cola. Cada pata se puntuó diariamente y la suma de las cuatro puntuaciones se registró como el Índice Artrítico (IA). La IA máxima posible fue 16 (0 = sin efectos visibles de artritis, 1 = edema y/o eritema de un dígito, 2 = edema y/o eritema de 2 articulaciones, 3 = edema y/o eritema de más de 2 articulaciones, 4 = artritis severa de toda la pata y los dedos, incluida la deformación de las extremidades y la anquilosis de la articulación). A medida que los animales desarrollaron la enfermedad, se clasificaron en grupos de tratamiento con IA en el margen de 2-6 y un grupo IA promedio de 3,6 antes del inicio del régimen de dosificación. El Ejemplo 1 (10, 50 y 100 mg/kg) se administró por vía oral dos veces al día desde el día 30 después de la inoculación. El tratamiento resultó en una disminución dependiente de la dosis en la velocidad de desarrollo de la enfermedad, de modo que a la terminación del estudio después de dos semanas de terapia la dosis más alta (100 mg/kg) había producido una reducción del 46% en la gravedad de la enfermedad (Figura 1).

También se realizó una evaluación histológica de las extremidades posteriores traseras derechas. Las articulaciones fueron puntuadas por la gravedad de la artritis (inflamación, pannus, lesión de cartilago y lesión ósea) por un patólogo certificado por la junta, que no conocía el tratamiento asignado. La evaluación del efecto del Ejemplo 1 reveló un efecto dependiente de la dosis de las articulaciones de manera que a la dosis más alta (100 mg/kg) se registró una inhibición significativa de la inflamación (60%), de la formación de pannus (84%), de lesión del cartilago (60%), y de resorción ósea (84%) (Figura 2).

Estudio 2

Efecto del Ejemplo 1 en el modelo de colitis de ratón por DSS

El Ejemplo 1 se evaluó en el tratamiento de la enfermedad establecida en el modelo de colitis crónica inducida por sulfato de dextrano (DSS). El DSS se administró en el agua potable como una solución al 3% durante cinco días. A los ratones tratados con DSS se les administró vehículo por vía oral, 6-tioguanina (0,5 mg/kg) o Ejemplo 1 (10 mg/kg, 30 mg/kg o 100 mg/kg) de los días 6 al 19. También se usó un grupo de 5 ratones de control sin tratamiento. Los pesos corporales se midieron diariamente durante 19 días y los animales se evaluaron visualmente por la presencia de diarrea y/o heces con sangre. Todos los animales se sometieron a una videoendoscopia los días 5 (línea de base), 12 y 19 para evaluar la extensión de la colitis y ver si se podían observar algún efecto beneficioso del tratamiento. Todos los animales fueron sacrificados el día 19 para obtener tejidos de colon para el examen patológico.

La administración terapéutica del Ejemplo 1 tuvo como resultado una mejora dependiente de la dosis en el modelo de colitis por DSS, alcanzando la dosis de 100 mg/kg efectos estadísticamente significativos sobre el peso corporal total (Figura 3), puntuaciones de endoscopia en el día 12 (Figura 4), peso del colon (Figura 5) y diarrea (Figura 6). La magnitud del efecto a esta dosis fue comparable al efecto observado con el control positivo, 6-tioguanina.

Estudio 3

Efecto del Ejemplo 1 en el modelo EAE de recidiva-remisión de PLP de ratón

El Ejemplo 1 se evaluó en un modelo remitente y recidivante PLP139-151 de encefalomielitis alérgica experimental (EAE) en ratones SJL hembra como indicador de un posible tratamiento para la esclerosis múltiple en seres humanos.

El adyuvante se preparó homogeneizando 100 mg de *Mycobacterium tuberculosis* H37 RA en 50 mL de Adyuvante Incompleto de Freund para preparar una suspensión de 2 mg/mL que se almacenó a 4-8 °C. Se reconstituyeron 50 µg de toxina de la tos ferina de *Bordetella pertussis* en 50 mL de PBS estéril para preparar una solución de 1 µg/mL que se mantuvo en un baño de hielo. Se disolvieron 10,35 mg de PLP₁₃₉₋₁₅₁ en 10,35 mL de PBS estéril para preparar una solución de 1 mg/mL. Se emulsionaron 10 mL de PLP₁₃₉₋₁₅₁ con 10 mL de adyuvante en diez lotes en un baño de hielo para preparar una emulsión de 0,5 mg/mL de PLP₁₃₉₋₁₅₁/1 mg/mL de *M. tuberculosis* H37 RA que se mantuvo en un baño de hielo. Se hizo flotar una gota de la emulsión sobre el agua y no se dispersó. El día 0, se inyectaron 70 ratones por vía subcutánea en ambos flancos con 0,1 mL de la emulsión PLP₁₃₉₋₁₅₁/CFA. Dos horas después, los ratones fueron inyectados por vía intraperitoneal con 0,2 mL de toxina de tos ferina (200 ng/ratón). Los ratones fueron devueltos a mantenimiento de rutina sin efectos adversos. En el día 2, se inyectó IP a los ratones con 0,2 mL de toxina de la tos ferina (200 ng/ratón). A partir del día 7, los ratones se pesaron y se puntuaron para detectar signos de enfermedad de la siguiente manera: 0 = sin signos obvios de disfunción motriz en comparación con el control no inmunizado; 1 = cola floja o flácida; 2 = cola flácida y debilidad en las patas traseras; 3 = cola flácida y parálisis completa de las patas o cola flácida con parálisis de una pata delantera y una trasera; 4 = cola flácida, pata trasera completa y parálisis parcial de la pata delantera; 5 = parálisis completa de la pata delantera y completa. En los días 10-12, los ratones se clasificaron en grupos de tratamiento según la puntuación media y se inició la administración oral del Ejemplo 1 dos veces al día (3, 10, 30 o 100 mg/kg), dexametasona o vehículo (n = 10 por grupo). La puntuación de la enfermedad se controló durante 20 días.

La terapia terapéutica oral dos veces al día con el Ejemplo 1 dio como resultado una disminución dependiente de la dosis en el tiempo de remisión de la enfermedad, un aumento del tiempo de recidiva de la enfermedad y una disminución de la gravedad de la enfermedad (en la Figura 7, el día 0 se ha reiniciado como el inicio de la terapia).

Estudio 4

5 Efecto del Ejemplo 1 en un modelo de fibrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono

El Ejemplo 1 se evaluó en un modelo de fibrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono (CCl₄). Los ratones C57BL/6 hembra de 7 semanas de edad se dividieron en cuatro grupos (n = 5/grupo para un grupo de control para actuar como comparador de no enfermedad y n = 10/grupo para tres grupos tratados con CCl₄ en función de su peso corporal el día anterior al inicio del tratamiento. A treinta ratones se les administró por vía intraperitoneal CCl₄ al 5% en aceite mineral a un volumen de 100 µL dos veces por semana (días 0, 4, 11, 14, 18, 21 y 25). Cinco ratones a los que se administró por vía intraperitoneal aceite mineral en vez del CCl₄ al 5% sirvieron como grupo testigo de no enfermedad. Se administraron por vía oral Ejemplo 1 (100 mg/kg bid), Valsartán (20 mg/kg qd, control positivo) y Vehículo (volumen de dosis = 10 mL/kg) durante 28 días (días -1 a 27). Los ratones de todos los grupos fueron sacrificados después de 16-20 horas desde la última dosis. Las secciones fijadas de hígado lateral izquierdo de Bouin se tiñeron usando solución roja de picro-Sirius. Para el análisis cuantitativo del área de fibrosis, las imágenes de campo brillante de la sección teñida de rojo de Sirius se capturaron a ciegas usando una cámara digital con un aumento de 100 veces, y las áreas positivas teñidas de rojo de Sirius en 5 campos/sección de 4 µm/ratón se midieron usando software ImageJ (National Institute of Health, EE.UU.) y de acuerdo con la siguiente expresión: (área de colágeno/área total - área de la luz vascular) × 100. El operador estaba cegado a los tratamientos. Se realizaron análisis estadísticos utilizando ANOVA de una vía seguido de la prueba de comparación múltiple de Bonferroni en GraphPad Prism 4 (GraphPad Software, EE. UU.). Los valores de P < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Se asumió una tendencia cuando una prueba t de una cola devolvió valores de P < 0,10. Los resultados se expresaron como media ± SD. La comparación del grupo Valsartán y el grupo Vehículo en el área de fibrosis se evaluó con la prueba t de Student para confirmar si Valsartán funcionó como control positivo.

25 El tratamiento con Ejemplo 1 redujo significativamente la deposición de colágeno en el hígado como se demostró por la tinción con rojo Sirius y, por lo tanto, mostró eficacia antifibrosis (véase la Figura 8).

Estudio 5

Efecto del Ejemplo 1 en un modelo murino de liberación de citocinas inducida por LPS

30 El Ejemplo 1 se evaluó en un ensayo de liberación de citocinas inducida por LPS. Una hora después de la administración del Ejemplo 1, se inyectaron intraperitonealmente ratones Swiss Webster hembra (n = 5 por grupo) con 2 mL/kg de LPS (1,5 mg/mL). Una hora después de la inyección de LPS, los ratones fueron anestesiados y exanguinados en tubos microtainer separadores de suero pre-enfriados. La sangre se procesó en suero que se almacenó a -80 °C. Las alícuotas de suero congeladas se descongelaron a temperatura ambiente, se diluyeron 1:5 con solución salina estéril y se analizaron mediante ELISA para TNFα.

35 La administración oral del Ejemplo 1 una hora antes de la sensibilización con LPS dio como resultado una disminución estadísticamente significativa dependiente de la dosis, de los niveles de TNFα en suero en relación con el control del vehículo (Grupo 1) (véase la Figura 9).

Estudio 6

Efecto del Ejemplo 1 en el modelo de neovascularización coroidea de ratón

40 El ejemplo 1 se evaluó en un modelo de neovascularización coroidea de ratón. Ratones pigmentados (cepa C57BL6, n = 15 por grupo) fueron inducidos cada uno de ellos con 3 quemaduras coroidales en los ojos derechos usando un fotocoagulador de 532 nm. El Ejemplo 1 y el vehículo se dosificaron tópicamente usando instilaciones de 5 µl tid (tres veces al día) desde los días 0 a 12. El día 12, el tamaño de la lesión se determinó mediante inmunotinción con isolectina B4 en coroides de montaje plano de los ojos tratados y microscopía confocal para determinar el tamaño de la lesión.

45 El Ejemplo 1 mostró una reducción significativa en el tamaño de la lesión frente a los animales tratados con vehículo (véase la Figura 10).

Estudio 7

Efecto del Ejemplo 1 en un modelo murino de distrofia muscular de Duchenne

50 Los ratones C57BL/10ScSn-Dmd_{mdx}/J macho se dosificaron a partir de 27 días durante 4 semanas con vehículo (n = 5), prednisolona (1 mg/kg ip qd, n = 8) o Ejemplo 1 (100 mg/kg po bid, n = 8). A las 8 semanas de edad, se recogió sangre por sangrado retroorbital, y los ratones se sacrificaron humanitariamente por asfixia con CO₂. Se recogió un triceps sural fresco y se procesó para la clasificación de células inmunitarias, se preservaron un tibial anterior en

RNA later para la extracción de ARN, una extremidad posterior completa y el diafragma se fijaron en paraformaldehído al 2% durante la noche a 4 °C para la inclusión de parafina y las manchas de histología. El suero se preparó inmediatamente después de la recolección y se congeló a -20 °C. Al final del estudio, todas las muestras de suero se dosificaron para creatina quinasa en un analizador Beckman Coulter AU Clinical Chemistry siguiendo las instrucciones del fabricante (una modificación del método de la International Federation of Clinical Chemistry).

5

Para la clasificación de las células inmunitarias, las muestras musculares se disociaron enzimática y mecánicamente siguiendo las instrucciones del fabricante (Skeletal Muscle Dissociation Kit Catalog n° 130-098-305, Miltenyi Biotec). Las células se tiñeron con los siguientes anticuerpos:

Antígeno	Clon	Tipo de célula (con fines de ilustración)
CD4 (L3 / T4)	GKL5	T colaboradora
CD8a	53-6.72	T citotóxica
CD11b / MAC-1	M1 / 70	Monocitos
GR-1 / Ly6G	RB6-8C	Neutrófilos
CD45R (B220)	RA3-6B2	Leucocitos
Ly6C	AL-21	Monocitos pro-/anti - inflamatorios

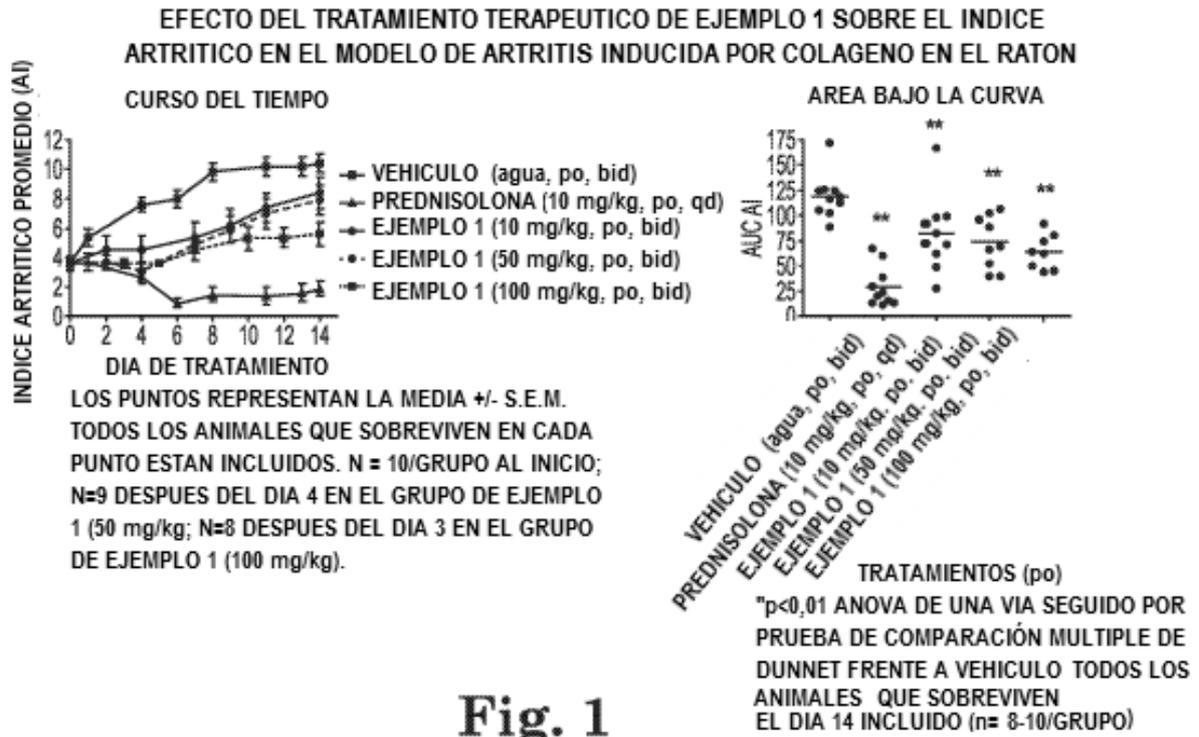
10 Las células teñidas se analizaron en un citómetro BD LSR II y los recuentos de diferentes poblaciones se expresaron como porcentaje del número de células vivas contadas. Los ARN totales se extrajeron con una modificación del método del Trizol, se transcribieron inversamente y los ARNm de TGF α , y los siguientes marcadores de inflamación se cuantificaron por el método verde SYBR con GAPDH como normalizador:

ARNm	Tipo de célula / evento
TNF α	Citocina pro-inflamatoria
Interleucina 6	Citocina pro-inflamatoria
Mpeg1	Macrófago
Lgals3	Macrófago
CD53	Células B / T
CD48	Activación de células B / T
Ly6c	Monocitos pro- / anti-inflamatorios
CD11b / MAC-1	Monocitos

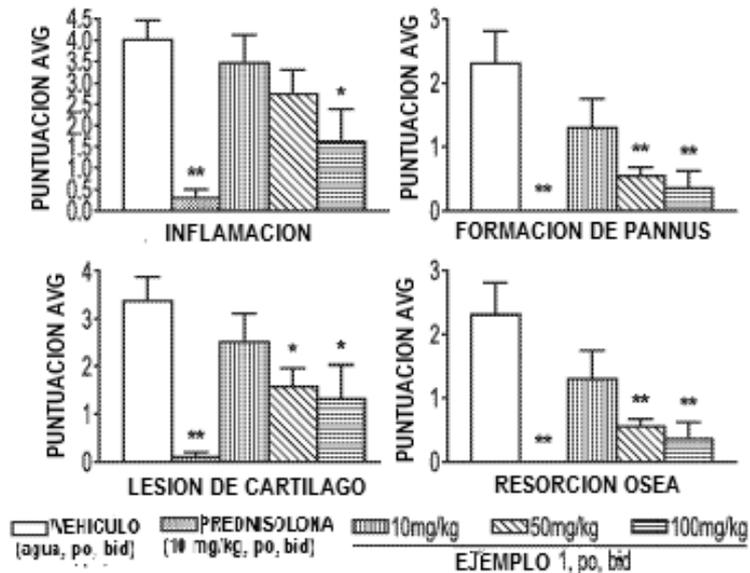
15 El ejemplo 1 mostró una reducción significativa en monocitos proinflamatorios, citocinas, macrófagos, células B, células T y TGF β en los ratones mdx (véase la Figura 11).

REIVINDICACIONES

1. {4-[3-(Dimetilamino)propoxi] fenil}metil (4S)-4-(propan-2-il)-3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato, y sus sales farmacéutica o veterinariamente aceptables.
- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende {4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil} metil (4S)-4-(propan-2-il)-3H,4H,5H,6H,7H-imidazo [4,5-c] piridina-5-carboxilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes adecuados.
3. Una composición veterinaria que comprende {4-[3-(dimetilamino) propoxi] fenil} metil (4S) -4- (propan-2-il) -3H, 4H, 5H, 6H, 7H-imidazo [4,5-c] piridina-5-carboxilato o una sal veterinariamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes adecuados.
- 10 4. Un compuesto según la reivindicación 1 o una composición farmacéutica según la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de una inflamación, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmunitario o autoinmunitario, o la inhibición del crecimiento tumoral.
- 15 5. Un compuesto para su uso según la reivindicación 4, en donde la inflamación o la enfermedad inflamatoria, o el trastorno inmunitario o autoinmunitario, es artritis (incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis y artritis psoriásica), sinovitis, vasculitis, enfermedad de Sjogren, una afección asociada con la inflamación del intestino (incluyendo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome del intestino irritable), aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide cerebral, arteriopatía dominante cerebral autosómica con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, una enfermedad inflamatoria pulmonar (incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de dificultad respiratoria aguda), una enfermedad fibrótica (que incluye fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca, fibrosis hepática y esclerosis sistémica (esclerodermia)), una enfermedad inflamatoria de la piel (que incluye dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis), una enfermedad inflamatoria del ojo (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad, uveítis y retinopatía diabética), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, una afección inflamatoria y/o autoinmunitaria del hígado (que incluye hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, enfermedad hepática alcohólica), colangitis esclerosante y colangitis autoinmunitaria), diabetes (tipo I o II) y/o las complicaciones de las mismas, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, una enfermedad isquémica (incluyendo accidente cerebrovascular y lesión por isquemia-reperusión), o infarto de miocardio y/o sus complicaciones, o epilepsia.
- 20 6. Un compuesto según la reivindicación 1 o una composición veterinaria según la reivindicación 3 para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un animal seleccionado entre el grupo que consiste en ratas, ratones, jerbos, conejillos de indias, hámsters, chinchillas, gatos, perros y caballos.
- 25 30



EVALUACION HISTOLOGICA DE ARTICULACIONES DESPUÉS DEL TRATAMIENTO TERAPEUTICO CON EL EJEMPLO 1 EN EL MODELO DE ARTRITIS INDUCIDA POR COLAGENO DEL RATON.



LAS BARRAS REPRESENTAN MEDIAS +/- S.E.M. *P<0,05; **P<0,01, ANOVA DE UNA VIA SEGUIDO POR PRUEBA DE COMPARACION MULTIPLE DE DUNNETT FRENTE A GRUPO DE CONTROL

Fig. 2

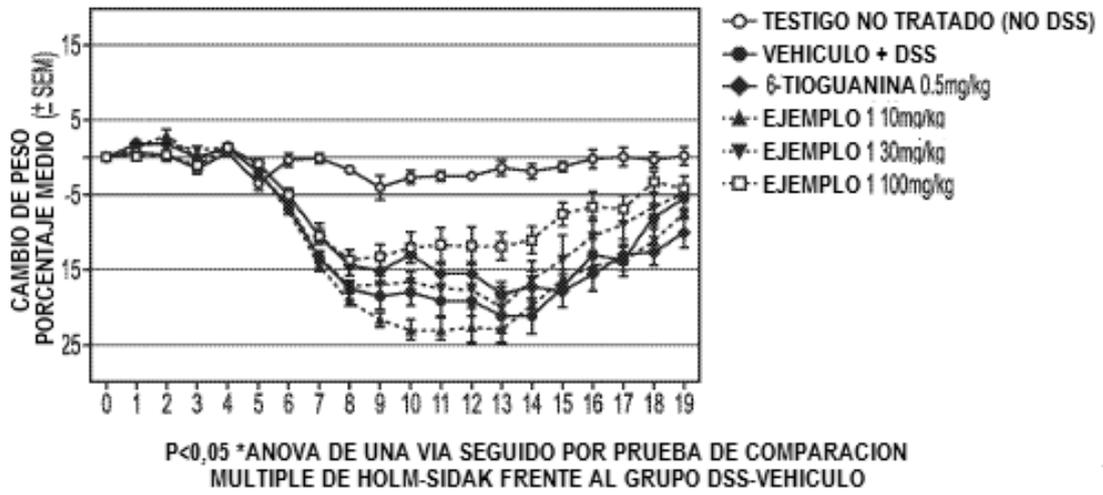
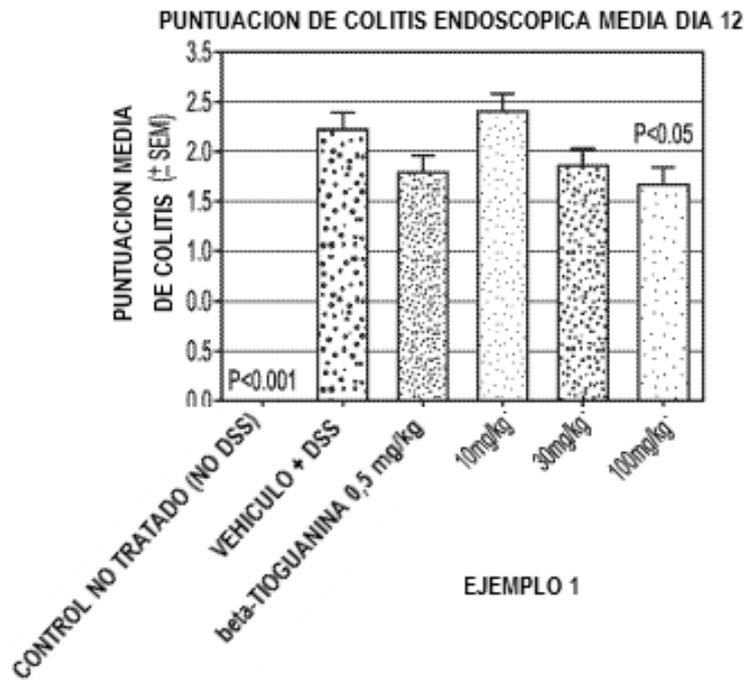


Fig. 3



ANOVA DE UNA VIA SEGUIDO POR PRUEBA DE COMPARACION MULTIPLE DE HOLM-SIDAK FRENTE A DSS-VEHICULO

IMAGENES ENDOSCOPICAS REPRESENTATIVAS DIA 12

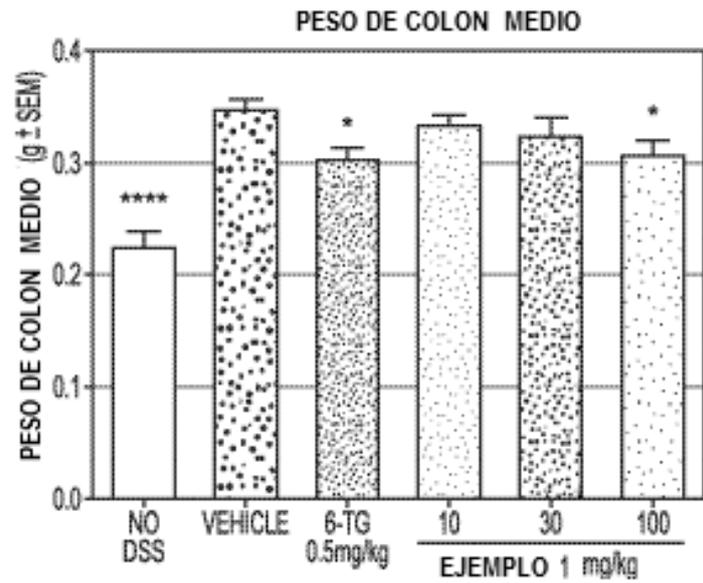


CONTROL VEHICULO + DSS (PUNTUACION MEDIA = 2,73)



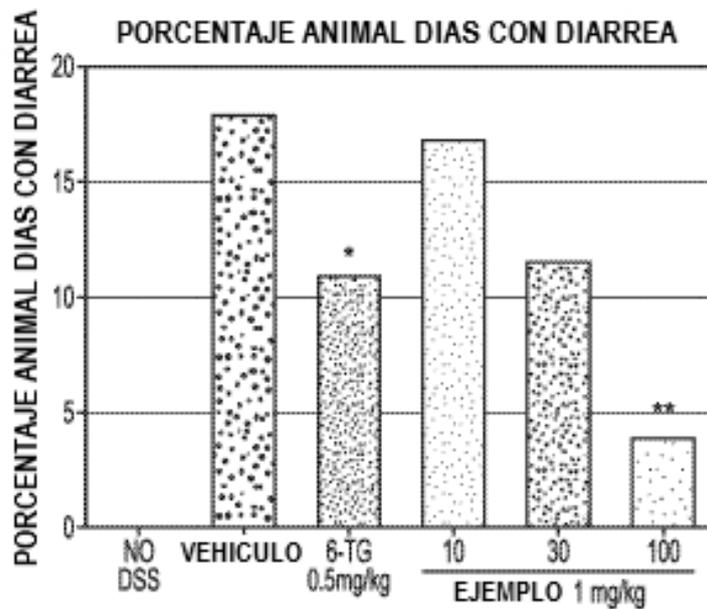
EJEMPLO 1 100 mg/kg + DSS (PUNTUACION MEDIA = 2,17)
GRUPO E

Fig. 4



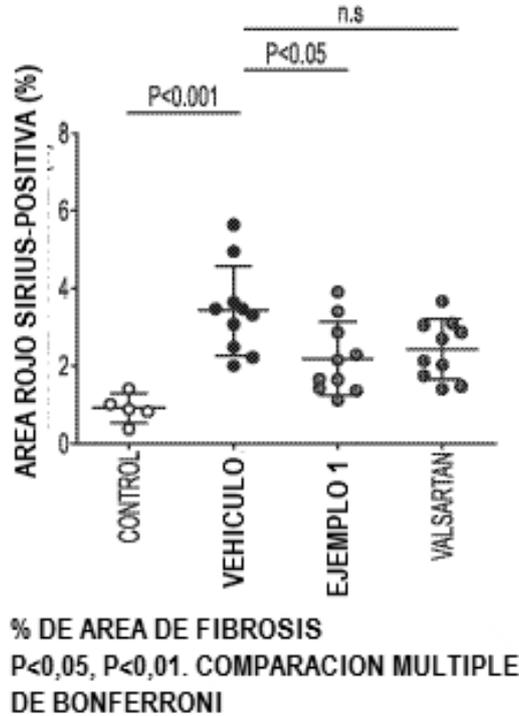
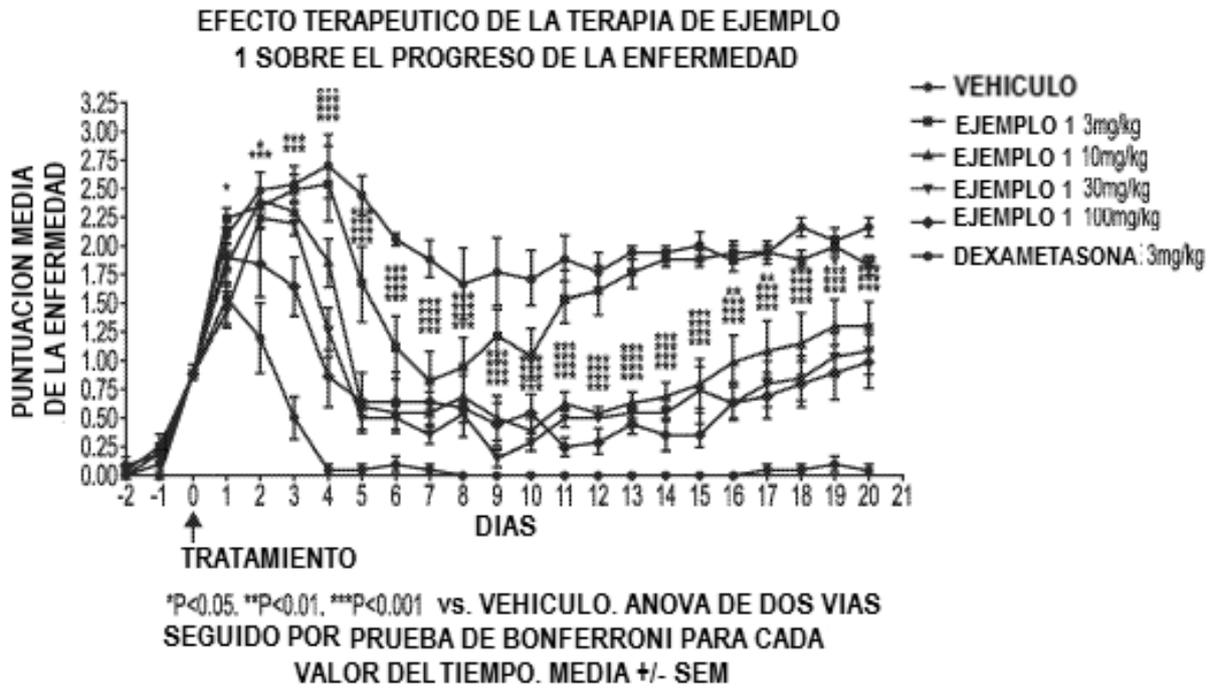
*P<0,05, vs VEHICULO DSS ANOVA DE UNA VIA SEGUIDO POR PRUEBA DE COMPARACION MULTIPLE DE HOLM-SIDAK

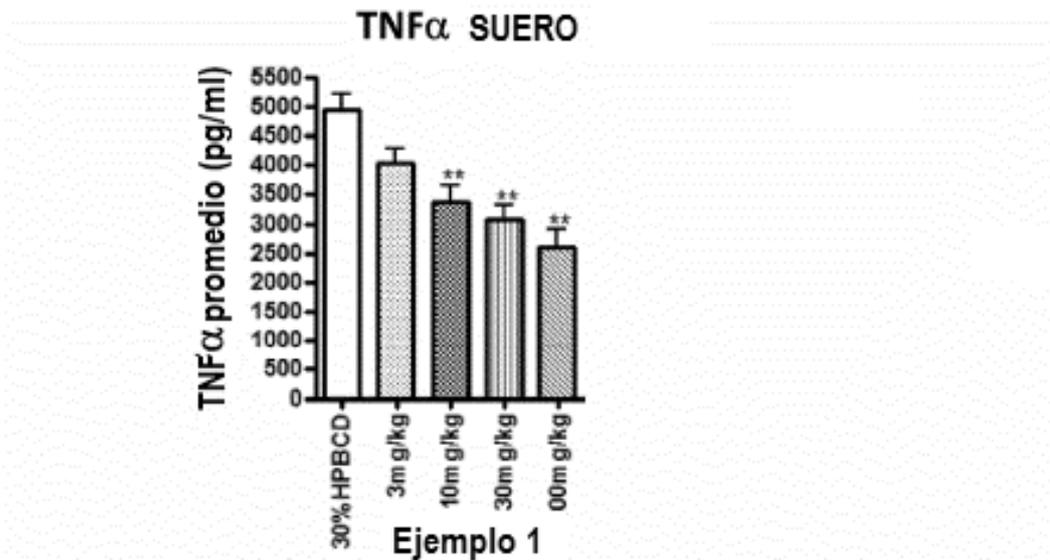
Fig. 5



*P<0,05, **P<0,01 VS DSS VEHICULO. TEST DE CHI CUADRADO vs GRUPO DSS-VEHICULO

Fig. 6





****P<0,01, vs. vehículo (ANOVA de una vía seguida por prueba *post hoc* de Dunnett. Ratones dosificados 1 hora antes a inyección de LPS ip y se recogen muestras de suero terminal a 1 hora post-LPS (N= 5/grupo)**

Fig. 9

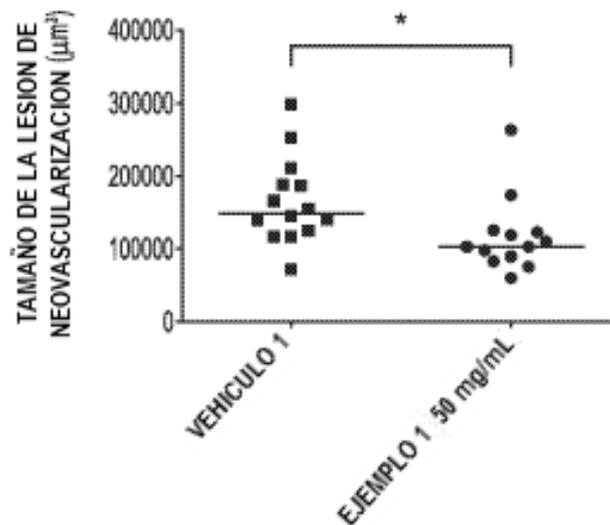


Fig. 10

EFFECTO DEL EJEMPLO 1 EN UN MODELO MURINO DE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

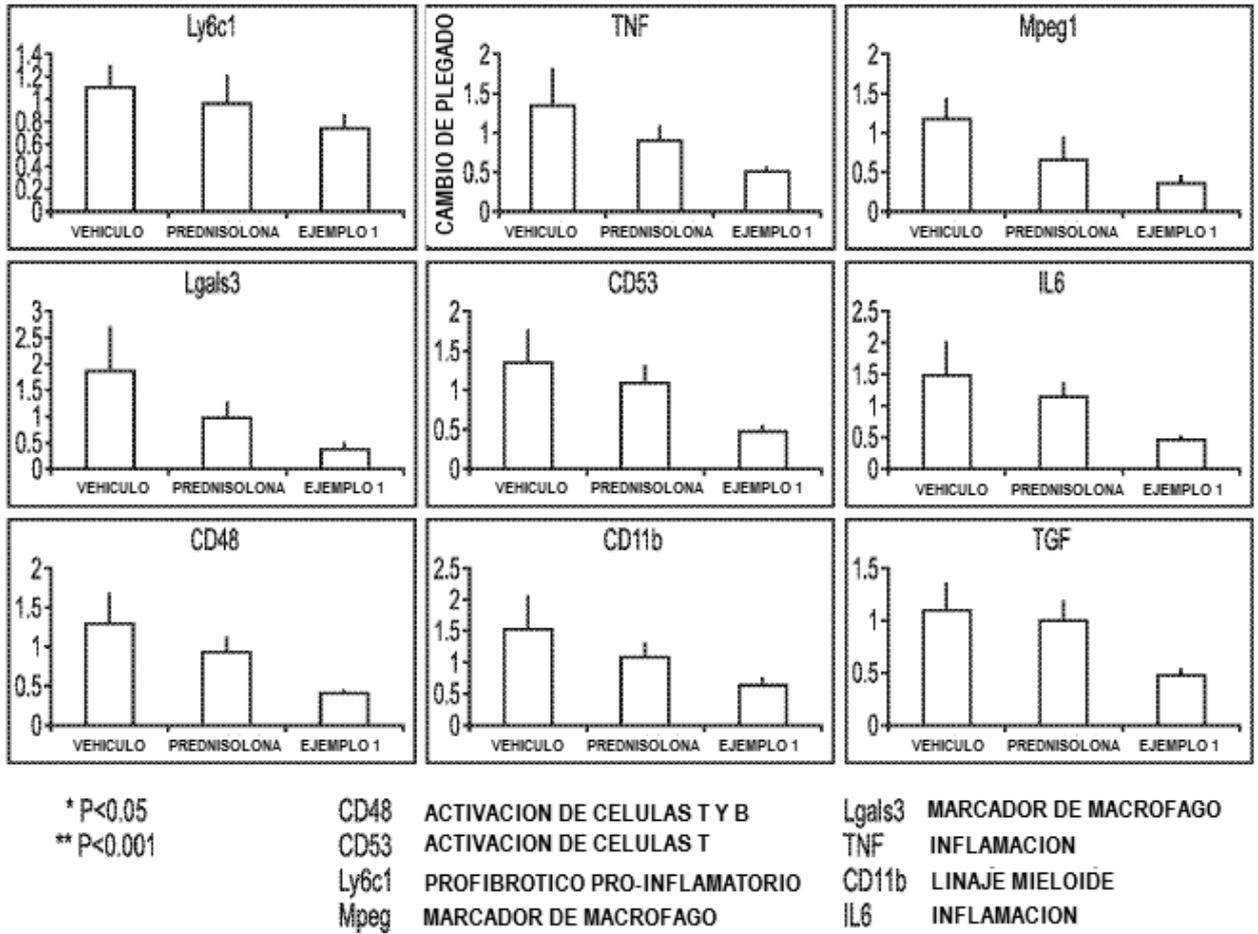


Fig. 11