(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 781 332**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2016** **PCT/IB2016/054355**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2017** **WO17017571**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2016** **E 16745509 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020** **EP 3324950**

(54) Título: **Tratamiento para el vitíligo**

(30) Prioridad:

24.07.2015 US 201562196349 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.09.2020

(73) Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

(72) Inventor/es:

DICKSON, MARION CATHERINE y
RUBENSTEIN, DAVID

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 781 332 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

Tratamiento para el vitíligo

Campo de la invención

La presente descripción se refiere al uso de compuestos de la tirosina·cinasa del bazo (Syk), sus hidratos, solvatos o sales farmacéuticas de los mismos, y a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de SYK, así como a métodos de uso de estos compuestos y las composiciones de los mismos en el tratamiento del vitíligo.

Antecedentes

El vitíligo es una enfermedad autoinmunitaria de la piel que provoca la desfiguración de la misma, generalmente con manchas blancas. La enfermedad causa la despigmentación de la piel, típicamente en secciones o parches, y afecta aproximadamente al 0,5-2 % de la población mundial. El vitíligo se produce por la ausencia de melanocitos funcionales (células productoras de melanina) en la piel. Puede afectar también a las membranas mucosas y al ojo. En algunos casos puede haber una predisposición genética a la enfermedad. La media de edad en el momento de aparición del vitíligo es de aproximadamente 20 años y dicha aparición se observa principalmente entre las edades de 10 y 30 años.

Los pacientes de vitíligo tienen mayor número de células T CD8+ autorreactivas, específicas de melanocitos, en la piel y la sangre, las cuales son directamente responsables de la destrucción de los melanocitos. Las células T infiltran la piel durante el vitíligo y se localizan en la epidermis, donde residen los melanocitos, sus células diana. En la piel lesionada, se encuentran células T CD8+ muy próximas a los melanocitos moribundos y un estudio ha descrito que células T CD8+ específicas de melanocitos aisladas de la piel lesionada migraban a la piel no lesionada *ex vivo* y encontraban sus melanocitos diana *in situ* para producir la muerte celular. El nicho de los melanocitos en la capa basal de la epidermis no está vascularizado, de manera que las células T que migran a la piel en el vitíligo deben navegar eficientemente a través de la dermis para encontrar sus dianas y producir la despigmentación. No se conocen las señales que estimulan la migración de las células T específicas de melanocitos a la piel y a través de la misma durante el vitíligo. Hay indicios recientes que sugieren que la quimiocina CXCL0 puede ser fundamental en este proceso (véase Rashighi et al., Science Translational Medicine 2014, feb. 12, vol. 6, n.° 223, págs. 223ra23).

La causa exacta de la pérdida de melanocitos en el vitíligo sigue siendo discutible, pero observaciones recientes han señalado un papel de la inmunidad celular en la patogénesis de la enfermedad (véase, por ejemplo, Wang et al. (2011) Th17 Cells and Activated Dendritic Cells Are Increased in Vitíligo Lesions. PLoS ONE 6(4): e18907).

El vitíligo se presenta con mayor frecuencia en la cara y las extremidades, típicamente en las manos y las muñecas. La despigmentación también puede tener lugar alrededor de la boca, los ojos, las fosas nasales, los genitales y el ombligo. Los parches despigmentados son áreas planas de piel de tacto normal, que pueden tener un borde hiperpigmentado. Típicamente, los bordes están bien definidos, pero son irregulares. En el vitíligo tricrómico, hay una zona intermedia de hipocromía entre el centro acrómico y la piel periférica no afectada.

Hay varias clasificaciones clínicas del vitíligo. El vitíligo segmentario se presenta como una o más máculas en un patrón dermatómico o cuasidermatómico y tiene lugar principalmente en niños. Todos los demás tipos de vitíligo se clasifican como vitíligo no segmentario, que es el más común. El vitíligo focal se caracteriza por despigmentación en un área o mácula tal como la distribución del nervio trigémino. Otras formas de vitíligo no segmentario producen a menudo parches simétricos que a veces cubren grandes áreas. El vitíligo mucoso afecta solo a las membranas mucosas. El vitíligo generalizado puede ser acrofacial, en el que la despigmentación se produce en los dedos distales y las áreas periorificiales, o vulgar, que se caracteriza por parches dispersos ampliamente distribuidos. El vitíligo universal se manifiesta como una despigmentación completa o casi completa y frecuentemente se asocia a síndromes de endocrinopatías múltiples.

La publicación US 2014/0073659 de Magilavy, D., Rigel Pharmaceuticals, describe compuestos que son inhibidores de las cinasas SYK y son útiles para el tratamiento del vitíligo.

Actualmente, no existe ningún tratamiento médico aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para el vitíligo y los tratamientos no autorizados disponibles son problemáticos y frecuentemente ineficaces. Las terapias actuales incluyen el uso de corticosteroides tópicos, inmunomoduladores tópicos tales como inhibidores de calcineurina y fototerapia con psoralenos, que incluye luz ultravioleta B de banda estrecha (nbUVB). El vitíligo es una enfermedad desfigurante para la cual las terapias actuales han demostrado ser insatisfactorias.

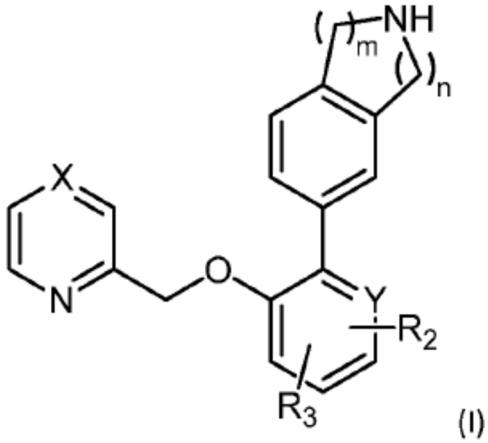
Por consiguiente, la identificación de una terapia dirigida y que tenga un buen perfil de seguridad sería un avance sustancial para el tratamiento en esta área.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 demuestra una disminución de CXCL10 dependiente de la dosis con un compuesto de la fórmula (I) en un ensayo de secreción de CXCL10 inducida por poli(I:C) en células HaCaT.

Compendio de la invención

La presente invención se dirige a un método de tratamiento, incluido el tratamiento profiláctico, de un sujeto que presenta riesgo de padecer o padece vitíligo con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde

X es CR_1 o N;

Y es CH, C o N;

R_1 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6};

R_2 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6}, halo, -C(O)alquilo C_{1-6}, CN, haloalquilo C_{1-6} o $-C(O)NR_4R_5$;

R_3 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6};

R_4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y

m y n son números enteros seleccionados cada uno independientemente de entre 1 y 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención se dirige a un método de tratamiento de un sujeto que padece vitíligo con una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención se dirige a un método de tratamiento de un sujeto que presenta riesgo de padecer vitíligo con una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención se dirige a un método de tratamiento de un sujeto que padece vitíligo con una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención se dirige a un método de tratamiento de un sujeto que padece vitíligo con una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto mesilato de 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

Otra realización de la invención se dirige a un método de tratamiento de un sujeto que presenta riesgo de padecer vitíligo con una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal mesilato.

El compuesto 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía tópica u ocular. En una realización, el compuesto se aplica directamente sobre las áreas despigmentadas de la piel. En otra realización, el compuesto se aplica sobre el párpado de dicho paciente.

El compuesto 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía tópica u ocular. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal mesilato. En una realización, el compuesto se aplica directamente sobre las áreas despigmentadas de la piel. En otra realización, el compuesto se aplica sobre el párpado de dicho paciente.

Otro aspecto de la invención es el uso de una composición farmacéutica para el tratamiento del vitíligo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable adaptado para la administración por vía tópica o el suministro a la piel o al área ocular de un paciente que lo necesita.

Otro aspecto de la invención es el uso de una composición farmacéutica para el tratamiento del vitíligo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable adaptado para la administración por vía tópica o el suministro a la piel o al área ocular de un paciente que lo necesita. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal mesilato.

Otro aspecto de la invención es el uso de una composición farmacéutica para el tratamiento del vitíligo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable adaptado para la administración por vía tópica o el suministro a la piel o al área ocular de un paciente que lo necesita.

Otro aspecto de la invención se dirige a un método de tratamiento, incluido el tratamiento profiláctico, de un sujeto que presenta riesgo de padecer o que padece vitíligo con una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal mesilato.

Otro aspecto de la invención se dirige a un método de tratamiento, incluido el tratamiento profiláctico, de un sujeto que presenta riesgo de padecer o que padece vitíligo con una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía tópica u ocular. En otra realización, una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía tópica u ocular. En una realización, el compuesto o la composición de la fórmula (I) se aplica directamente sobre las áreas despigmentadas de la piel. En otra realización, el compuesto o la composición de la fórmula (I) se aplica sobre el párpado de dicho paciente.

En una realización, el compuesto 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía tópica u ocular. En otra realización, existe una composición que comprende el compuesto 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable y puede administrarse por vía tópica u ocular. En una realización, el compuesto se aplica directamente sobre las áreas despigmentadas de la piel. En otra realización, el compuesto se aplica sobre el párpado de dicho paciente.

Otro aspecto de la invención es el uso de una composición farmacéutica para el tratamiento del vitíligo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable adaptado para la administración por vía tópica o el suministro a la piel o al área ocular de un paciente que lo necesita.

Otro aspecto de la invención es el uso de una composición farmacéutica para el tratamiento del vitíligo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable adaptado para la administración por vía tópica o el suministro a la piel o al área ocular de un paciente que lo necesita.

Otro aspecto de la invención es el uso de una composición farmacéutica para el tratamiento del vitíligo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable adaptado para la administración por vía tópica o el suministro a la piel o al área ocular de un paciente que lo necesita.

En una realización, el compuesto se administra en una formulación tópica directamente a la piel despigmentada o áreas localizadas que incluyen parches despigmentados (p. ej., las manos o la cara), sin aplicar ninguna cantidad sustancial sobre la piel no afectada. En otra realización, el compuesto se administra en una formulación tópica directamente a la piel despigmentada o áreas localizadas que incluyen parches despigmentados (p. ej., las manos o la cara) y a la piel no afectada alrededor de la piel despigmentada.

En otra realización, la administración por vía tópica de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz para causar al menos una regresión parcial, tal como una repigmentación de áreas existentes y/o una incidencia reducida de nuevas áreas, de la piel despigmentada que caracteriza la enfermedad.

En otra realización, la administración por vía tópica del compuesto 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz para causar al menos una regresión parcial, tal como una repigmentación de áreas existentes y/o una incidencia reducida de nuevas áreas, de la piel despigmentada que caracteriza la enfermedad.

En otra realización, la administración por vía tópica del compuesto 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz para causar al menos una regresión parcial, tal como una repigmentación de áreas existentes y/o una incidencia reducida en nuevas áreas, de la piel despigmentada que caracteriza la enfermedad. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal mesilato.

En otra realización, la administración de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz para prevenir el vitíligo en un sujeto que presenta riesgo de padecerlo.

En otra realización, la administración del compuesto 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz para prevenir el vitíligo en un sujeto que presenta riesgo de padecerlo.

En otra realización, la administración del compuesto 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz para prevenir el vitíligo en un sujeto que presenta riesgo de padecerlo. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal mesilato.

En una realización, primero se determina que el sujeto padece vitíligo, por ejemplo, el sujeto puede mostrar una o más características clínicas y/o histopatológicas del vitíligo. En otra realización, primero se determina que el sujeto presenta riesgo de padecer vitíligo. Por ejemplo, el sujeto puede tener antecedentes familiares de vitíligo y/o el sujeto puede tener antecedentes de una enfermedad asociada con el vitíligo tal como una enfermedad tiroidea. Por tanto, hay potencial para el uso de un compuesto de la fórmula (I) para terapia profiláctica o de mantenimiento en un individuo que presenta la enfermedad activa que ha sido tratado y ha experimentado una regresión de la enfermedad.

En otra realización de la invención, el vitíligo de un sujeto que necesita tratamiento se trata mediante una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación o de manera complementaria con un segundo tratamiento terapéutico y/o un segundo agente activo terapéutico.

En otra realización de la invención, el vitíligo de un sujeto que necesita tratamiento se trata mediante una cantidad eficaz del compuesto 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación o de manera complementaria con un segundo tratamiento terapéutico y/o un segundo agente activo terapéutico.

En otra realización de la invención, el vitíligo de un sujeto que necesita tratamiento se trata mediante una cantidad eficaz del compuesto 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación o de manera complementaria con un segundo tratamiento terapéutico y/o un segundo agente activo terapéutico. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal mesilato.

En una realización, el segundo agente activo terapéutico es un compuesto antiinflamatorio, un compuesto histamínico, un compuesto antibiótico, un compuesto antivírico o antifúngico, compuestos sustitutos de hormonas tiroideas, o cualquier combinación de los mismos.

En otra realización, el segundo tratamiento terapéutico es irradiación, fototerapia sistémica, fotoquimioterapia con psoralenos o terapia con láser de excímeros.

En otra realización más, el segundo tratamiento terapéutico o el segundo agente activo terapéutico pueden usarse conjuntamente en combinación con el compuesto.

En otro aspecto de la invención, el compuesto o una composición farmacéutica que comprende el compuesto y un vehículo se administra en solitario o en combinación o de manera complementaria con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En otro aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, se administra en solitario o con otro agente farmacéuticamente activo y con un filtro protector solar tópico (para minimizar la exposición a la luz ultravioleta que podría agravar el vitíligo, producir quemaduras o producir cáncer de piel en las áreas despigmentadas). Otros tratamientos combinados más pueden incluir el uso de tratamientos concomitantes o complementarios, incluidos los tratamientos descritos anteriormente.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, cuando se usa para tratar el vitíligo, se administra al menos una vez al día o se aplica más de una vez al día, tal como al menos dos, tres o cuatro veces al día. En una realización, la formulación se aplica sobre la piel en una formulación de liberación mantenida para la liberación del compuesto. En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto de la fórmula (I) es 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

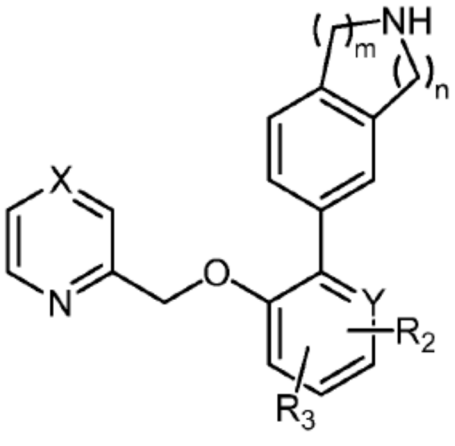
Syk es una tirosina··cinasa no receptora implicada en el acoplamiento de inmunorreceptores activados a los sucesos señalización posteriores que intervienen en diversas respuestas celulares, incluidas la proliferación, la diferenciación y la fagocitosis. Syk se expresa en gran medida en las células hematopoyéticas. Los inhibidores de Syk tienen potencial antiinflamatorio y actividades inmunomoduladoras. Estos inhiben la señalización mediada por Syk de los receptores de IgG Fc-ε y Fc-γ y el receptor BCR, lo que conlleva la inhibición de la activación de los mastocitos, los macrófagos y las células B y las respuestas inflamatorias y daños del tejido relacionados. Los mastocitos desempeñan un papel principal en las reacciones de hipersensibilidad de tipo I y se les ha relacionado con la urticaria, el asma bronquial, la anafilaxia y otras afecciones alérgicas. Por consiguiente, los inhibidores de Syk han atraído interés en una serie de áreas terapéuticas que incluyen el tratamiento de la artritis reumatoide, el linfoma de células B, el asma, la rinitis y trastornos cutáneos tales como la urticaria aguda y crónica, la mastocitosis, el lupus cutáneo, la dermatitis atópica, afecciones ampollares autoinmunitarias, incluidos el pénfigo y el penfigoide, y otras enfermedades de la piel mediadas por mastocitos.

Se ha descrito que la expresión génica en la piel lesionada de los pacientes de vitíligo muestra la firma específica del interferón g (IFN-g), incluida la quimiocina CXCL10. Se encontró un aumento de CXCL10 a la vez en la piel y el suero de los pacientes con vitíligo y que CXCR3, su receptor, se expresaba en células T patógenas (Rashighi et al., Sci. Transl. Med. 6, 223ra23 (2014)). Los datos generados en el estudio de Rashighi et al. identifican un papel crítico para CXCL10 tanto en el avance como en el mantenimiento del vitíligo. CXCL10 se expresa en gran medida en la piel y el suero de los pacientes con vitíligo y estimula la localización de las células T autorreactivas en la epidermis para iniciar el vitíligo en su modelo de ratón. El uso de CXCL10 como diana terapéutica en ratones no solo impidió la aparición de la enfermedad, sino que también indujo la repigmentación en las lesiones establecidas, lo que implica a esta quimiocina tanto en el avance como en el mantenimiento del vitíligo.

Los queratinocitos epidérmicos son una fuente principal de CXCL10, el quimioatrayente para las células T autorreactivas específicas de melanocitos en el vitíligo. Se cree que el bloqueo de SYK inhibe la producción de CXCL10 por los queratinocitos, lo que proporciona otra vía terapéutica para el tratamiento del vitíligo.

Se cree que los compuestos de la fórmula (I) inhiben la producción de CXCL10, lo que proporciona un nuevo grupo de áreas terapéuticas para tratamiento que incluyen, pero no se limitan al vitíligo.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen la estructura siguiente:



(I)

en donde

X es CR_1 o N;

Y es CH, C o N;

R_1 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6};

R_2 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6}, halo, -C(O)alquilo C_{1-6}, CN, haloalquilo C_{1-6} o -C(O)NR_4R_5;

R_3 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6};

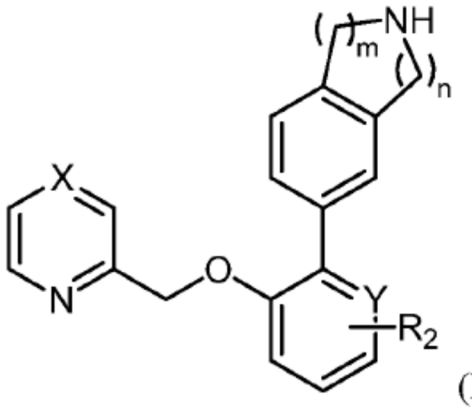
R_4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y

m y n son números enteros seleccionados cada uno independientemente de entre 1 y 2, o

la de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ia):



(Ia)

en donde:

X es CR_1 o N;

Y es CH, C o N;

R_1 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6};

R_2 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6}, halo o -C(O)alquilo C_{1-6}; y

m y n son números enteros seleccionados cada uno independientemente de entre 1 y 2, o

una sal del mismo.

En una realización, X es CR_1 o N. En otra realización, X es CR_1.

En una realización, Y es CH, C o N. En otra realización, Y es CH. En otra realización, Y es C. En otra realización más, Y es N.

En una realización, R_1 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6}. En otra realización, R_1 es metilo, metoxi o hidrógeno.

En una realización, R_2 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6}, halo o -C(O)alquilo C_{1-6}, CN, haloalquilo C_{1-6} o C(O)NR_4R_5. En una realización, R_2 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6}, halo o -C(O)alquilo C_{1-6}. En otra realización, R_2 es hidrógeno, metoxi, flúor, -C(O)CH_3 o trifluorometilo. En otra realización, R_2 es hidrógeno, metoxi, flúor o -C(O)CH_3. En otra realización más, R_2 es hidrógeno, metoxi o -C(O)CH_3.

En una realización R_3 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6}. En una realización, R_3 es hidrógeno o metoxi.

En una realización, R_4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6}. En otra realización, R_4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}. En otra realización más, R_4 es hidrógeno o metilo.

En una realización R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6}. En otra realización, R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}. En otra realización más, R_5 es hidrógeno o metilo.

En una realización, m y n son números enteros seleccionados cada uno independientemente entre 1 y 2. En otra realización, m es 2 y n es 1 o 2. En otra realización, n es 1 y m es 1 o 2. En otra realización más, m y n son los dos 2.

En una realización, X es CR_1 y R_1 es metilo. En otra realización, X es CR_1, R_1 es metilo e Y es C. En otra realización más, X es CR_1, R_1 es metilo, Y es C y R_2 es metoxi. En aún otra realización, X es CR_1, R_1 es metilo, Y es C, R_2 es metoxi y R_3 es hidrógeno. En aún otra realización más, X es CR_1, R_1 es metilo, Y es C, R_2 es metoxi, R_3 es hidrógeno,

m es 2 y n es 2.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de entre:

7-(3-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(4-(metiloxi)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

7-(6-metil-3-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

1-[4-[(2-pirazinilmetil)oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

7-(5-fluoro-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(5-metil-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(5-(etiloxi)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(4-(metiloxi)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)benzonitrilo;

7-[2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-5-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(5-(metiloxi)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(5-(1,1-dimetiletil)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

N-metil-4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)benzamida;

4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)benzamida;

N,N-dimetil-4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)benzamida;

4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)benzamida;

7-(2,3-bis(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(2,3-bis(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-[2-({[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

trifluoroacetato de 1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

trifluoroacetato de 7-{6-metil-3-[(2-pirazinilmetil)oxi]-2-piridinil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

trifluoroacetato de 7-(6-metil-3-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

trifluoroacetato de 7-{5-(metiloxi)-2-[(2-pirazinilmetil)oxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-[5-(metiloxi)-2-({[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

trifluoroacetato de 7-(5-(metiloxi)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

1-[4-({[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

trifluoroacetato de 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

trifluoroacetato de 7-[2-({[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-[6-metil-3-({[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)-2-piridinil]-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo;

7-(5-fluoro-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(5-metil-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(5-(etiloxi)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(5-(metiloxi)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)benzonitrilo;

7-[2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-5-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(5-(1,1-dimetiletil)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(5-cloro-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(3-{[(4-etil-2-piridinil)metil]oxi}-6-metil-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(6-(1,1-dimetiletil)-3-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

1-[4-{[(4-etil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

1-[4-({[4-(etiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

1-[4-{[(4-{[2-(metiloxi)etil]oxi}-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

7-{5-(metiloxi)-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)fenil]etanona;

7-{5-cloro-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(6-cloro-3-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(6-cloro-3-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

5-{5-acetil-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo;

1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-6-isoquinolinil)fenil]etanona; y

clorhidrato de 7-{2-(metiloxi)-6-[(2-pirazinilmetil)oxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina,

o una sal de los mismos.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es: 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, el compuesto de la fórmula (I) es 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal mesilato.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse según la descripción de Atkinson et al., documento US 2014/0005177 A1, USSN 14/004.388. El compuesto 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina se ilustra específicamente como ejemplo 2 en el documento US 2014/0005177 A1. El ejemplo 2a ilustra específicamente la sal mesilato. El compuesto 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona se ilustra específicamente como ejemplo 4 en el documento US 2014/0005177 A1.

En otro aspecto de realización de la invención, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que presenta riesgo de padecer o padece vitíligo. En otra realización, la presente invención proporciona el uso del compuesto 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que presenta riesgo de padecer o padece vitíligo. En otra realización, la presente invención proporciona el uso del compuesto 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, incluida la profilaxis, de un sujeto que presenta riesgo de padecer o padece vitíligo.

Un compuesto de la fórmula (I) para uso en el tratamiento, incluido el tratamiento profiláctico del vitíligo es el compuesto 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el compuesto 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de la 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es la sal mesilato.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad dermatológica mediada por CXCL10.

Abreviaturas y definiciones

Tal como se usa en esta memoria, se aplicarán las definiciones o abreviaturas siguientes a menos que se indique lo contrario.

El término “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificada que contiene el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, alquilo C_{1-6} indica un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono. Los ejemplos de “alquilo” según se usa en esta memoria incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isobutilo, isopropilo, *terc*-butilo y 1,1-dimetilpropilo.

El término “alcoxi” se refiere a una cadena de alcoxi saturado lineal o ramificada que contiene el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, alcoxi C_{1-6} indica un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono. Los ejemplos de “alcoxi” según se usa en esta memoria incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi o hexiloxi.

El término “halo”, o alternativamente “halógeno”, se refiere a flúor, cloro o bromo.

El término “haloalquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con átomos halógenos. Por ejemplo, haloalquilo C_{1-6} indica un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono, sustituidos con 1 a 3 átomos halógenos por átomo de carbono. Los ejemplos de “haloalquilo” según se usa es esta memoria incluyen, pero no se limitan a fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

El término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico razonable, son adecuados para uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales sin excesiva toxicidad, irritación u otros problemas o complicaciones, en proporción con una relación razonable entre beneficio y riesgo. El experto en la técnica apreciará que pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula (I).

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto sujeto y muestran mínimos efectos toxicológicos no deseados. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto o haciendo reaccionar separadamente el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o un ácido adecuado, respectivamente. De hecho, en ciertas realizaciones de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables pueden preferirse a la base libre o el ácido libre respectivos, ya que tales sales confieren mayor estabilidad o solubilidad a la molécula, con lo que se facilita su formulación en una forma de dosificación.

Según se usa en esta memoria, IL = interleucina; STAT = transductor de señales y activador de la transcripción; SYK = tirosina‥cinasa del bazo.

El término “administración” se refiere a cualquier método que suministre la composición a un paciente de tal manera que se proporcione un efecto terapéutico.

El término “corticosteroides” se refiere a hormonas a base de estructuras esteroideas. Los corticosteroides intervienen en una amplia gama de sistemas fisiológicos tales como la respuesta al estrés, la respuesta inmunitaria y la regulación de la inflamación, el metabolismo de los carbohidratos, el catabolismo de las proteínas, las concentraciones de electrolitos en la sangre y el comportamiento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a cortisol, prednisona y prednisolona y fluticasona. Los corticosteroides pueden administrarse por vía oral, parenteral (por ejemplo, mediante inyección) o por aplicación tópica directa sobre una lesión de la piel, y pueden combinarse con el compuesto descrito en esta memoria como formulación combinada. Estos agentes pueden administrarse por vía oral, parenteral (por ejemplo, mediante inyección) o por aplicación tópica directa sobre un área inflamada, y pueden combinarse con el compuesto de esta memoria o administrarse simultáneamente, antes o después de la administración del compuesto.

Según se usa en esta memoria, los “corticosteroides tópicos” se aplican por vía tópica directamente sobre la piel.

El término “cutáneo” o “dérmico” se refiere a la piel. La piel consiste en dos capas (la dermis y la epidermis), en que la capa más externa puede estar cubierta de pelo, al menos en parte, en muchos animales (incluidos los humanos).

El término “excipiente dermatológicamente aceptable” según se usa en esta memoria se refiere a cualquier ingrediente inactivo presente en las composiciones descritas en esta memoria.

El término “superficies epiteliales externas” se refiere a aquellas expuestas en las superficies del cuerpo (tales como la piel y el revestimiento de la nariz y la boca), que son accesibles a la aplicación directa de cremas o pomadas sobre la superficie sin necesidad de usar instrumentos (tales como endoscopios o escalpelos).

El término “fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE)” se refiere a un tipo de agente antiinflamatorio. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: ibuprofeno, ketoprofeno, piroxicam, naproxeno, sulindaco, aspirina, subsalicilato de colina, diflunisal, fenoprofeno, indometacina, meclofenamato, salsalato, tolmetina y salicilato de magnesio. Estos agentes pueden administrarse por vía oral, parenteral (por ejemplo, mediante inyección) o por aplicación tópica directa sobre un área inflamada y pueden combinarse con el compuesto de esta memoria o administrarse simultáneamente, antes o después de la administración del compuesto.

Una “cantidad eficaz”, una “cantidad farmacéuticamente eficaz” o una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a cualquier cantidad que puede causar una mejora o un cambio en la afección para la que se aplica. La cantidad es suficiente para tratar un trastorno, enfermedad o afección o uno o más de sus síntomas y/o prevenir la aparición de la enfermedad o trastorno, y puede determinarse por técnicas clínicas estándar. La cantidad puede variar con la afección que se trate, el estado de avance de la afección, el área superficial del cuerpo afectada por la afección clínica y el tipo y la concentración de la formulación aplicada. Las cantidades apropiadas en un caso dado serán evidentes para los expertos en la técnica o podrán determinarse mediante experimentación rutinaria. Las composiciones se aplican generalmente por vía tópica sobre área afectada, es decir, una aplicación localizada sobre la región de la piel donde se manifiesta la anormalidad clínica.

Los términos “sujeto” y/o “paciente” se refieren a un ser humano de cualquier edad, incluidos pacientes pediátricos, adultos o geriátricos.

El término “suministro por vía tópica” se refiere a la aplicación de una formulación que contiene un fármaco sobre la piel, para tratar directamente trastornos cutáneos o las manifestaciones cutáneas de una enfermedad con la intención de dirigir sustancialmente el efecto farmacológico del fármaco a la superficie de la piel o el interior de la piel.

El término “administración por vía tópica” del compuesto o el medicamento se refiere a la aplicación sobre los revestimientos epiteliales y la absorción a través de los mismos.

El término “aplicación” según se usa en esta memoria se refiere a cualquier método que en la práctica médica o cosmética adecuada suministre la composición tópica a los labios de un sujeto de tal manera que se proporcione un efecto positivo sobre un trastorno, afección o aspecto dermatológico.

Los términos “modular” o “modula” se refieren a un aumento o una disminución de la cantidad, la calidad o el efecto de una actividad particular.

El término “agentes biológicos” significa moléculas biológicas complejas tales como anticuerpos, anticuerpos monoclonales, proteínas, polipéptidos y nucleótidos.

El término un “tratamiento” para o un “método de tratamiento” de una afección médica se refiere a un método para reducir, mejorar o retrasar los signos, los síntomas o la progresión de tal afección médica e incluye el uso profiláctico del mismo. Según se usa en esta memoria, un “tratamiento” no implica una cura. Un tratamiento no necesita ser eficaz en todos los miembros de una población, p. ej., una población de pacientes con acné, para tener utilidad clínica, según se reconoce en las técnicas médicas y farmacéuticas. Como se entenderá bien en la técnica, un “tratamiento” es una estrategia para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos resultados clínicos. Para los fines de esta invención, los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir, pero sin limitación, uno o más de: alivio o mejora de uno o más síntomas; disminución de la extensión de una afección, incluida una enfermedad; estabilización del estado (es decir, sin empeoramiento) de una afección, incluidas enfermedades; prevención de la propagación de una enfermedad; retraso o ralentización de una afección, incluida una enfermedad; progresión, mejora o atenuación de la afección, incluida una enfermedad; estado y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. El tratamiento puede incluir también detener el avance de una enfermedad, así como revertir en parte el trastorno e inducir la regresión de las lesiones.

Deberá entenderse que los términos “un” y “uno/a” según se usan anteriormente y en otras partes de esta memoria se refieren a “uno o más” de los componentes enumerados. Será evidente para un experto en la técnica que el uso del singular incluye el plural, a menos que se afirme específicamente lo contrario.

En toda la solicitud, las descripciones de diversas realizaciones usan la expresión “que comprende”, sin embargo, en algunos casos específicos, una realización puede describirse alternativamente usando las expresiones “que consiste esencialmente en” o “que consiste en”.

El término “aproximadamente” indica dentro de un intervalo aceptable para el parámetro particular especificado según determina un experto en la técnica, lo que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, “aproximadamente” puede indicar un intervalo de hasta un 10 % con respecto a un valor dado.

Con el fin de un mejor entendimiento de las exposiciones anteriores y sin limitar su alcance en ningún modo, a menos que se indique lo contrario, debe entenderse que todos los números que expresan cantidades, porcentajes o proporciones están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”.

El término “vitíligo” se refiere a una afección caracterizada por la pérdida de melanocitos cutáneos y/o una función melanocítica anormal.

Se prevé que otros términos usados en esta memoria queden definidos por sus significados bien conocidos en la técnica.

Las concentraciones, cantidades, solubilidades y otros datos numéricos pueden presentarse en esta memoria en un formato de intervalos. Deberá entenderse que tal formato de intervalos se usa solamente por conveniencia y brevedad y deberá interpretarse flexiblemente como que incluye no solo los valores numéricos mencionados explícitamente como el límite del intervalo, sino que incluye también todos los valores numéricos individuales o los subintervalos abarcados dentro de este intervalo como si cada valor numérico y subintervalo se mencionaran explícitamente.

Por ejemplo, un intervalo de concentración de 0,1 a 5 ng/ml deberá interpretarse que incluye no solamente los límites de concentración mencionados de 0,1 ng/ml y 5 ng/ml, sino que incluye también concentraciones individuales tales como 0,2 ng/ml, 0,8 ng/ml, 1,0 ng/ml, 2,2 ng/ml, 3,6 ng/ml, y subintervalos tales como de aproximadamente 0,3 ng/ml a aproximadamente 2,5 ng/ml, de aproximadamente 1,8 ng/ml a aproximadamente 3,2 ng/ml, etc. Esta interpretación deberá aplicarse con independencia de la amplitud del intervalo o de la característica que se describa.

El signo “%” según se usa en esta memoria se refiere al porcentaje en peso de la composición total, a menos que se especifique lo contrario. Todos los porcentajes se basan en el tanto por ciento en peso de la composición final preparada, a menos que se indique lo contrario, y todos los totales equivalen al 100 % en peso.

A menos que se indique lo contrario, el término “p/p” o “en peso” significa el peso de un componente dado o una combinación especificada de componentes con respecto al peso total de la composición expresado como porcentaje.

En una realización, el término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobable por una agencia de regulación de un gobierno federal o estatal o recogido en la Farmacopea de los EE. UU. u otras farmacopeas generalmente reconocidas para su uso en animales y, más particularmente, en humanos.

El término “vehículo” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el agente terapéutico.

El término “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable que interviene para dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Todos los excipientes deben ser compatibles con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se combinan, de tal modo que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un individuo y las interacciones que se traducirían en composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, por supuesto, todos los excipientes deben tener una pureza suficientemente alta para ser farmacéuticamente aceptables.

Deberá entenderse que los términos “un” y “uno/a” según se usan en esta memoria se refieren a “uno o más” de los componentes enumerados. Será evidente para un experto en la técnica que el uso del singular incluye el plural, a menos que se afirme específicamente lo contrario.

El término “y/o” según se usa en esta memoria cubre tanto aditiva como alternativamente los elementos individuales de una lista en la que están enlazados de este modo, de manera que esos elementos deben entenderse como enlazados selectivamente por “y” o respectivamente por “o”. Además, por supuesto, los términos usados en singular también comprenden el plural.

En toda la solicitud, las descripciones de diversas realizaciones usan la expresión “que comprende”, sin embargo, en algunos casos específicos, una realización puede describirse alternativamente usando las expresiones “que consiste esencialmente en” o “que consiste en”.

“Sustancialmente sin” un componente especificado se refiere a una composición con menos de aproximadamente el 1 % en peso del componente especificado. “Sin” un componente especificado se refiere a una composición en la que el componente especificado está ausente.

Según se usa en esta memoria, “mamífero” incluye, pero no se limita a humanos, incluidos pacientes pediátricos, adultos y geriátricos.

La presente invención también proporciona el uso de una composición farmacéutica para uso en el tratamiento por vía tópica del vitíligo. Tales composiciones comprenden una cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende una combinación de agentes terapéuticos para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de afecciones para las cuales está indicada la administración del primer agente terapéutico.

En un aspecto de la invención, el vitíligo de un sujeto que necesita tratamiento se trata usando una cantidad eficaz de

7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación o de manera complementaria con un segundo tratamiento terapéutico o agente activo.

En otro aspecto de la invención, el vitíligo de un sujeto que necesita tratamiento se trata usando una cantidad eficaz de mesilato de 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina en combinación o de manera complementaria con un segundo tratamiento terapéutico o agente activo.

En un aspecto de la invención, el vitíligo de un sujeto que necesita tratamiento se trata usando una cantidad eficaz de 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del misma, en combinación o de manera complementaria con un segundo tratamiento terapéutico o agente activo.

El compuesto usado para tratar el vitíligo puede administrarse directamente a la piel. El compuesto puede administrarse como medicamento, combinándolo en una composición o formulación farmacéutica o dermatológicamente aceptable. Estas composiciones o formulaciones pueden incluir cualquiera de los diversos excipientes conocidos que pueden aplicarse por vía tópica y que permitirán la distribución uniforme del ingrediente activo sobre el área afectada, su secado rápido y/o el aumento de su penetración. Los ejemplos de formulaciones adecuadas pueden incluir disoluciones, cremas, pomadas, geles, lociones, espráis, aerosoles, espuma, polvos o suspensiones.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto descrito en esta memoria pueden fabricarse mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o coadyuvantes fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento del compuesto para obtener preparaciones que pueden usarse localmente o por vía tópica.

El o los compuestos de la invención pueden formularse en la composición farmacéutica como bases libres, hidratos o solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos de las sales. Típicamente, tales sales son más solubles en disoluciones acuosas que los ácidos y bases libres correspondientes, pero también pueden formarse sales con menor solubilidad que los ácidos y bases libres correspondientes.

En una realización, la formulación farmacéutica comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un diluyente, un antioxidante, un conservante, un gelificante, un agente ajustador del pH o un estabilizante, o mezclas de los mismos, adaptados adecuadamente a la administración por vía tópica a la piel o el ojo de un paciente.

Un experto en la técnica apreciará que la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto puede variar, pero típicamente, una concentración en el intervalo del 0,0001 % a aproximadamente el 10 % o más en peso (p/p) proporcionará una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) al sujeto. En ciertas formulaciones, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto es de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % (p/p) o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % (p/p). En otros ejemplos, el compuesto está presente en al menos el 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 % o el 5 % (p/p).

Para la administración profiláctica, el compuesto puede administrarse a pacientes que presentan riesgo de padecer vitíligo, tales como aquellos con antecedentes familiares de vitíligo o encanecimiento prematuro del cabello. También se piensa que una dosis adecuada para uso profiláctico corresponde a una concentración en el intervalo del 0,0001 % a aproximadamente el 10 % o más en peso (p/p). Otros factores de riesgo para la administración profiláctica pueden ser identificados por los expertos en la técnica y pueden incluir que el sujeto padezca la enfermedad de Addison, hipotiroidismo, hipertiroidismo, alopecia areata, anemia perniciosa, psoriasis o diabetes en edad adulta. Alternativamente, la administración profiláctica puede aplicarse para impedir el avance de los síntomas en un paciente al que se ha diagnosticado vitíligo.

La cantidad del compuesto administrado dependerá de diversos factores que incluyen, por ejemplo, el tipo particular de vitíligo que se trate, el modo de administración, la gravedad del vitíligo, la edad y el peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo particular, etc. La determinación de una dosis eficaz se encuentra dentro de la capacidad de los expertos en la técnica. Un experto en la práctica será capaz de determinar la dosis óptima para un paciente individual. Las dosis eficaces pueden estimarse inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, puede formularse una dosis inicial para uso en animales para alcanzar una concentración del compuesto activo en la piel (epidérmica y/o dérmica) que sea superior a la CI_{50} del compuesto particular según se mide en un ensayo *in vitro*. El cálculo de las dosis para alcanzar tales concentraciones en la piel teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.

Las dosis iniciales pueden estimarse también a partir de datos *in vivo*, usando modelos animales. Los modelos animales útiles para comprobar la eficacia de los compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades descritas anteriormente son bien conocidos en la técnica. Los compuestos pueden administrarse una vez a la semana, varias veces a la semana (por ejemplo, cada dos días), una vez al día o varias veces al día, dependiendo del criterio del médico prescriptor.

Para administración por vía tópica u ocular, las dosis eficaces pueden ser aquellas donde no resulta ninguna circulación sistémica significativa de los compuestos a partir de su administración a la piel o el ojo, por ejemplo, donde se aplica una formulación tópica directamente sobre un parche despigmentado y se utiliza una dosis localizada antes que una circulación sistémica significativa.

En ciertos ejemplos, una composición oftálmica que contiene un compuesto de la fórmula (I) para administración por vía ocular (p. ej., para el vitíligo en el ojo) puede incluir un agente de tonicidad, un tampón o ambos. En ciertos ejemplos de composiciones oftálmicas, el agente de tonicidad es un simple carbohidrato o un alcohol de azúcar. Como es sabido por los expertos en la técnica, los agentes de tonicidad pueden usarse en las presentes composiciones para ajustar la tonicidad de la composición, preferiblemente a la de las lágrimas normales. Los ejemplos de agentes de tonicidad adecuados incluyen, sin limitación, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, carbohidratos tales como dextrosa, fructosa, galactosa, polioles tales como alcoholes de azúcar, incluidos a modo de ejemplo manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, isomaltitol, maltitol y combinaciones de los mismos. Las composiciones que contienen un tampón contienen en algunos ejemplos un fosfato, un citrato o ambos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración del compuesto pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, por ejemplo, asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con un vehículo líquido, un vehículo sólido finamente dividido o ambos y después, en caso necesario, conformando el producto en la formulación deseada y/o colocándolo en el envase apropiado. En las formulaciones tópicas de los compuestos descritos, la formulación puede colocarse en un recipiente adecuado (tal como un tubo flexible con una tapa para la distribución de pomadas y cremas). Alternativamente, el distribuidor puede incluir un dispositivo para distribuir dosis unitarias del fármaco (tal como una botella o cuentagotas que distribuye una dosis predeterminada controlada del fármaco sobre un área diana).

Aparte de que la composición sea adecuada para su administración a la piel, la forma de dosificación, tal como disoluciones, geles, pomadas, cremas y suspensiones, etc., de dichas composiciones puede incluir además opcionalmente, pero sin limitarse a excipientes adicionales tales como conservantes, antioxidantes, emolientes, humectantes, mejoradores de la penetración, tensioactivos, emulsionantes, agentes tamponantes, agentes de control del pH, agentes filmógenos, agentes quelantes, disolventes y codisolventes.

En una realización, la formulación es una disolución. En otra realización, la formulación es un gel. En otra realización, la formulación es una suspensión. En otra realización más, la formulación es una crema o una pomada. Una realización es cualquiera de las formulaciones mencionadas anteriormente en un kit para administración por vía tópica o local. En una realización, la formulación es un líquido, por ejemplo, un líquido homogéneo o una suspensión, comercializado en una botella que distribuye la formulación como gotas o una película líquida (por ejemplo, desde una punta aplicadora que se pone en contacto con un área diana de la piel para distribuir el líquido sustancialmente solo sobre el área diana de la piel que ha de tratarse). En una realización, la formulación es una crema o pomada, comercializada en un tubo que distribuye la formulación sobre un área diana de la piel. En otra realización, el compuesto se proporciona en un líquido viscoso para frotar sobre la fiel o instilar en el ojo. Las formulaciones pueden tener conservantes o no contener conservantes (por ejemplo, en el caso de recipientes de un solo uso).

El compuesto descrito en esta memoria o composiciones del mismo se usarán generalmente en una cantidad eficaz para tratar o prevenir el vitíligo.

Cuando se usa para tratar parches de vitíligo en la piel y/o las membranas mucosas, el compuesto puede administrarse individualmente, como mezcla y/o en combinación con un segundo tratamiento o agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos de la piel. Los agentes adecuados para el tratamiento incluyen, pero no se limitan a esteroides, estabilizadores de membranas, antiinflamatorios tales como corticosteroides, inhibidores de 5-lipoxigenasa (5LO), inhibidores de la síntesis y de receptores de leucotrienos, inhibidores del cambio de isotipo de IgE o la síntesis de IgE, del cambio de isotipo de IgG o la síntesis de IgG, β-agonistas, inhibidores de triptasa, aspirina, inhibidores de ciclooxigenasa (COX), metotrexato, fármacos anti-TNF, agentes biológicos tales como Rituxan, inhibidores de PDE4 e inhibidores de p38.

Otros agentes terapéuticos para uso con el compuesto de esta memoria pueden incluir, pero no se limitan a antihistamínicos, agentes antibacterianos, agentes antivíricos, antifúngicos, medicaciones contra la psoriasis, compuestos sustitutos de las hormonas tiroideas, inhibidores de PDE4, inmunomoduladores tópicos (tales como tacrolimus o pimecrolimus) o psoraleno (un sensibilizador frente a UV usado conjuntamente con fototerapia) y antihistamínicos. Los medicamentos para otras afecciones tales como acné o verrugas, p. ej., retinoides y ácido salicílico, también se contemplan en el alcance de esta invención.

En una realización, el segundo agente terapéutico es un corticosteroide. Los corticosteroides se agrupan por su potencia, desde el grupo I (muy potentes: hasta 600 veces más que hidrocortisona) hasta el grupo VII. Todos se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Adecuadamente, los esteroides del grupo I incluyen, pero no se limitan a: propionato de clobetasol al 0,05 % (Dermovate®), dipropionato de betametasona al 0,25 % (Diprolene®), propionato de halobetasol al 0,05 % (Ultravate®)

y diacetato de diflorasona al 0,05 % (Psocorn®).

Los esteroides del grupo II incluyen, pero no se limitan a: fluocinonida al 0,05 % (Lidex®), halcinonida al 0,05 % (Halog®), amcinonida al 0,05 % (Cyclocort®) y desoximetasona al 0,25 % (Topicort®).

Los esteroides del grupo III incluyen, pero no se limitan a: acetonida de triamcinolona al 0,5 % (Kenalog®, Aristocort® crema), furoato de mometasona al 0,1 % (Elocon® pomada), propionato de fluticasona al 0,005 % (Cutivate®) y dipropionato de betametasona al 0,05% (Diprosone®).

Los esteroides del grupo IV incluyen, pero no se limitan a: acetonida de fluocinolona al 0,01-0,2 % (Synalar®, Synemol®, Fluonid®), valerato de hidrocortisona al 0,2 % (Westcort®), butirato de hidrocortisona al 0,1 % (Locoid®), flurandrenolida al 0,05 % (Cordran®), acetonida de triamcinolona al 0,1 % (Kenalog®, Aristocort® A pomada) y furoato de mometasona al 0,1 % (Elocon® crema, loción).

Los esteroides del grupo V incluyen, pero no se limitan a: acetonida de triamcinolona al 0,1 % (Kenalog®, Aristocort® crema, loción), propionato de fluticasona al 0,05 % (Cutivate® crema), desonida al 0,05 % (Tridesilon®, DesOwen® pomada), acetonida de fluocinolona al 0,025 % (Synalar®, Synemol® crema) y valerato de hidrocortisona al 0,2 % (Westcort® crema).

Los esteroides del grupo VI incluyen, pero no se limitan a: prednicarbato al 0,05 % (Aclovate® crema, pomada), acetonida de triamcinolona al 0,025 % (Aristocort® A crema, Kenalog® loción), acetonida de fluocinolona al 0,01 % (Capex® champú, Dermasmooth®) y desonida al 0,05 % (DesOwen® crema, loción).

Los esteroides del grupo VII incluyen, pero no se limitan a: hidrocortisona al 2,5 % (Hytone® crema, loción, pomada) e hidrocortisona al 1 % (numerosas marcas de venta libre).

En una realización, el segundo agente activo terapéutico es un compuesto antiinflamatorio, un compuesto antihistamínico, un compuesto antivírico, compuestos sustitutos de las hormonas tiroideas o cualquier combinación de los mismos.

En otra realización, el segundo tratamiento terapéutico es irradiación, fototerapia sistémica, fotoquimioterapia con psoralenos o terapia con láser de excímeros.

En otra realización más, el segundo tratamiento o agente activo terapéutico puede utilizarse en combinación con un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, el compuesto de la fórmula (I) es 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal mesilato.

Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria también pueden coadministrarse (simultánea o secuencialmente) con diversos otros tratamientos que no se aplican sobre la piel, por ejemplo, tratamientos que se administran por vía sistémica, como por la vía oral o parenteral. Los ejemplos de tales tratamientos sistémicos incluyen corticosteroides (tales como prednisona), antibióticos (tales como eritromicina, tetraciclina y dicloxacilina), agentes antifúngicos (tales como ketoconazol y Diflucan®), agentes antivíricos (tales como aciclovir y famciclovir), corticosteroides (tales como prednisona, metilprednisolona y prednisolona), inmunosupresores (tales como mercaptopurina, Cytoxan®, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato o micofenolato), inhibidores de calcineurina (tales como ciclosporina, sirolimus y tacrolimus), agentes biológicos (tales como Rituxan®, Enbrel®, Humira®, Remicade®, Stelara® y Amevive®) y/o terapias sustitutivas de las hormonas tiroideas e inhibidores de la monofosfato de inosina··deshidrogenasa de (IMPDH) (tales como micofenolato, micofenolato de mofetilo, azatioprina).

Estos diversos agentes pueden usarse de acuerdo con sus dosis estándar o comunes, según se especifica en la información prescriptiva que acompaña las formas comercialmente disponibles de los fármacos (véase también la información prescriptiva en la edición de 2006 de la publicación The Physician's Desk Reference). La azatioprina puede obtenerse actualmente de Salix Pharmaceuticals, Inc. con el nombre comercial de Azasan®; la mercaptopurina puede obtenerse actualmente de Gate Pharmaceuticals, Inc. con el nombre comercial de Purinethol®; la prednisona y la prednisolona pueden obtenerse actualmente de Roxane Laboratories, Inc.; la metilprednisolona puede obtenerse actualmente de Pfizer; el sirolimus (rapamicina) puede obtenerse actualmente de Wyeth-Ayerst con el nombre comercial de Rapamune®; el tacrolimus puede obtenerse actualmente de Fujisawa con el nombre comercial de Prograf®; la ciclosporina puede obtenerse actualmente de Novartis con el nombre comercial de Sandimmune® y de Abbott con el nombre comercial de Gengraf®; los inhibidores de IMPDH tales como micofenolato de mofetilo y ácido micofenólico pueden obtenerse actualmente de Roche con el nombre comercial de Cellcept® y Novartis con el nombre comercial de Myfortic®; la azatioprina puede obtenerse actualmente de GlaxoSmithKline con el nombre comercial de Imuran®; y los antibióticos pueden obtenerse actualmente de Ortho Biotech con el nombre comercial de Orthoclone®, Novartis con el nombre comercial de Simulect® (basiliximab) y Roche con el nombre comercial de Zenapax® (daclizumab).

En una realización, el compuesto puede administrarse en combinación o de manera complementaria con fototerapia sistémica (p. ej., fototerapia con UV-B de banda estrecha, 310-315 nm), fotoquimioterapia con psoralenos (PUVA:psoralenos) (p. ej., 5-metoxipsoraleno, 8-metoxipsoraleno (0,1-0,3 %) trimetilpsoraleno combinados con luz UV-A) o terapia con láser de excímeros (308 nm). En algunos ejemplos se combina una pomada de tacrolimus (0,03-0,1 %) por vía tópica con una terapia con láser de excímeros. Una crema de pimecrolimus (1 %) puede combinarse con un tratamiento con UV-B de banda estrecha para el vitíligo en la cara. Los análogos de la vitamina D (p. ej., calcipotriol, tacalcitol) pueden combinarse con un tratamiento con UV-B de banda estrecha o PUVA.

En otra realización, el compuesto se administra en combinación o de manera complementaria con las terapias anteriores y/o con una terapia para otra enfermedad.

En una realización, el compuesto se administra en combinación o de manera complementaria con una formulación oftálmica de un fármaco tal como un antihistamínico, un antibiótico, un antiinflamatorio o una medicación antivírica o contra el glaucoma para el tratamiento de casos de vitíligo que afectan primariamente al ojo o a la piel alrededor del ojo (tal como los párpados) y que puede administrarse al ojo o alrededor del mismo, por ejemplo, en gotas o pomadas. Al preparar estas formulaciones combinadas, el compuesto puede combinarse con antibióticos oftálmicos (tales como sulfacetamida, eritromicina, gentamicina, tobramicina, ciprofloxacina u ofloxacina), corticosteroides oftálmicos (tales como prednisolona, fluorometolona o dexametasona), antiinflamatorios no esteroideos oftálmicos (tales como ibuprofeno, diclofenaco, ketorolaco o flurbiprofeno), antihistamínicos oftálmicos (tales como Livostin, Patanol, cromolina, Alomide o feniramina), medicaciones antivíricas oftálmicas para el ojo (tales como trifluorotimidina, adenina, arabinósido o idoxuridina), medicaciones oftálmicas contra el glaucoma (por ejemplo, β-bloqueantes tales como timolol, metipranolol, carteolol, betaxolol o levobunolol), análogos de prostaglandina oftálmicos (tales como latanoprost), agonistas coligérnicos oftálmicos (tales como pilocarpina o carbacol), α-agonistas oftálmicos (tales como brimonidina o Iopidine), inhibidores oftálmicos de la anhidrasa carbónica (tales como dorzolamida) y agonistas adrenérgicos oftálmicos (tales como epinefrina o dipivefrina).

Los ejemplos siguientes son ilustrativos de la presente invención y no se pretende que sean limitaciones de la misma.

Se prevé que otros términos según se usan en esta memoria queden definidos por sus significados bien conocidos en la técnica.

Ejemplos biológicos

Modelos animales de vitíligo

Este ejemplo describe el uso de modelos animales para identificar tratamientos para el vitíligo, incluida la identificación de regímenes de tratamiento y prevención y tratamientos combinados. Los modelos animales se usan para probar el compuesto, así como formulaciones combinadas, tales como las descritas en esta memoria. En particular, una formulación tópica que contiene un compuesto de la fórmula (I) se aplica sobre la piel del animal y se evalúa la respuesta terapéutica. Después de administrar la formulación al animal, se examina la piel para determinar si ha disminuido el número o el tamaño de las áreas despigmentadas.

La cepa de ratón C57BL/6J Ler-vit/vit ha resultado beneficiosa como herramienta para la investigación del vitíligo (Lerner et al., J. Invest. Dermatol. 87(3): 299-304 (septiembre de 1986)). Esta cepa se obtuvo a partir de la cepa C57BL/6J. El ratón con vitíligo presenta manchas blancas dorsales y ventrales congénitas, así como la sustitución de pelos pigmentados por pelos blancos. La falta de pigmento es debida a la ausencia de melanocitos en la epidermis y los folículos pilosos.

Modelo de ratón alternativo

Otro modelo de ratón es el ratón C57BL/6-mi^{vit}/mi^{vit}, que presenta una degeneración retiniana de evolución lenta con un epitelio con pigmentos retinianos pigmentado irregularmente. Véase, p. ej., Smith et al., Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci. 35(10): 3625-3632 (septiembre de 1994). Otro modelo animal alternativo lo constituyen los pollos de la línea Smyth (SL) desarrollada por Dr. J. Robert Smyth, Jr. en la Universidad de Massachusetts, Amherst, Mass. Véase, p. ej., Shi et al., BMC Immunol. 13: 18 (abril de 2012); Stepicheva et al., J. Immunol. 184: 83.16 (2010).

En estos modelos, el animal se expone al agente de prueba usando diferentes vías, dosis y regímenes de administración. En ejemplos particulares, los fármacos descritos en esta memoria se aplican por vía tópica sobre las áreas que se han sometido o se van a someter a abrasión con esparadrapo. Alternativamente, el fármaco de prueba se administra por vía sistémica. El fármaco se administra una o más veces a intervalos fijos antes o después de la abrasión con esparadrapo (por ejemplo, diariamente después de la abrasión con esparadrapo, o después de la aparición de áreas de la piel despigmentadas o parches de pelo despigmentados). La respuesta a los fármacos puede evaluarse midiendo indicios de la enfermedad tales como el número, el área superficial o el tamaño de las áreas despigmentadas. También se realiza un análisis histológico de muestras de piel para determinar el número de melanocitos dentro de la epidermis. Otros resultados histológicos pueden incluir un aumento del número de células de Langerhans, una vacuolización epidérmica, un engrosamiento de la membrana basal, un infiltrado inflamatorio de células T y alteraciones neurales (Montes et al., Int. J. Dermatol., 42(1): 57-61 (enero de 2003)). También pueden observarse depósitos de material granular extracelular y/o focos de degeneración vacuolar de queratinocitos basales

y parabasales (Moellmann et al., J. Inv. Dermatol. 79: 312-330 (1982). El vitíligo inflamatorio puede presentarse con hiperplasia psoriasiforme, montículos paraqueratósicos, acantosis con elongación de las crestas interpapilares y/o vasos dilatados (Verma, Dermatology Online Journal 11(3): 13 (2005)).

Se dispone de otro modelo de ratón de vitíligo que usa la transferencia adoptiva de células T CD8+ específicas de melanocitos a ratones con mayor número de melanocitos epidérmicos que se traduce en piel negra y pelo negro. (J. E. Harris et al., Society for Investigative Dermatology, págs. 1869-18− (2012)). Los estudios mecanísticos en este modelo demuestran que la despigmentación requiere IFN-γ, el cual induce la acumulación local de células T CD8+ específicas de melanocitos dentro de la piel. Estos resultados respaldan un papel crítico para el IFN-γ en el vitíligo y sugieren que actúa para reclutar células T CD8+ hacia la piel. La capacidad de neutralización del IFN-γ, mediada por anticuerpos, para impedir la acumulación de las células T CD8+ en la piel, así como la despigmentación es útil.

Un modelo de ratón de vitíligo desarrollado en el laboratorio de Harris usa la transferencia adoptiva de células T CD8+ específicas de melanocitos a ratones (Mehdi Rashighi et al. (2014) Depigmentation in a Mouse Model of Vitíligo. Sci. Transl. Med. 6: 1-10). Brevemente, el vitíligo se induce a través de la transferencia adoptiva de células T CD8+ PMEL. Las células T CD8+ PMEL se aíslan del bazo de ratones transgénicos PMEL TCR por selección negativa sobre microesferas (Miltenyi Biotec) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células T CD8+ (1×10^6) se inyectan por vía intravenosa en huéspedes Krt14-Kit1* (de 12 a 16 semanas de edad) irradiados con una dosis subletal (500 rad, un día antes de la transferencia). Los ratones receptores reciben también una inyección intraperitoneal de 1×10^6 unidades formadoras de placas de rVV-hPMEL (N. Restifo, National Cancer Institute, NIH) el mismo día de la transferencia. Los ratones usados como controles para el vitíligo se irradian con una dosis subletal pero no reciben la transferencia de rVV-hPMEL ni de las células T CD8+ PMEL. La puntuación del vitíligo es cuantificada objetivamente por un observador ciego para los grupos experimentales, mediante una escala de puntos basada en la extensión de la despigmentación en cuatro lugares fácilmente visibles, a saber, las orejas, la nariz, las almohadillas de las patas traseras y la cola, según se describe previamente. Se examina cada lugar y la extensión de la despigmentación se estima como porcentaje del sitio anatómico; las orejas izquierda y derecha y las almohadillas de las patas traseras izquierda y derecha se estiman conjuntamente y por tanto se evalúan como un solo sitio. Los puntos se otorgan de la manera siguiente: la ausencia de despigmentación (0 %) recibe una puntuación de 0, >0 al 10 % = 1 punto, >10 al 25 % = 2 puntos, >25 al 75 % = 3 puntos, >75 a <100 % = 4 puntos y el 100 % = 5 puntos. La “puntuación del vitíligo” es la suma de las puntuaciones en los cuatro sitios, con una puntuación máxima de 20 puntos.

Ensayo de CXCL10

Experimentos con cultivos celulares

Puede usarse un ensayo de CXCL10 adecuado según se describe en Braegelmann et al., Experimental Dermatology, 2016, 25: 375-379. Este ensayo también se describe es esta memoria de la manera siguiente: queratinocitos inmortalizados (HaCaT), adquiridos de CLS Cell Lines Service GmbH (Eppelheim, Alemania) se cultivan en frascos de cultivo celular (Greiner, Bio-one, Frickenhausen, Germany) con DMEM (Life Technologies, Carlsbad, EE. UU.) que contiene 4.500 mg/l de D-glucosa y L-glutamina, sin piruvato de sodio y enriquecido con 100 U/ml de penicilina-estreptomicina y FBS al 10 %. Cada dos días se añade medio fresco y las células se traspasan cada cuatro días. Para la visualización de la pSYK intracelular, estas células se cultivan sobre cubreobjetos de vidrio y se analizan por inmunofluorescencia.

Estimulación celular e inhibición de pSYK

Los ácidos nucleicos inmunoestimulantes sintéticos poli(I:C) (de alto peso molecular) y poli(dA:dT) se adquieren de InvivoGen, San Diego, EE. UU. Los ácidos nucleicos endógenos (eNA) se extraen de células HaCaT sin estimular mediante el kit para ADN genómico de tejidos adquirido de Machery-Nagel (Dueren, Alemania). En el caso de poly(dA:dT) y eNA, se usa Lipofectamine 2000 (Life Technologies, Carlsbad, EE. UU.) como reactivo de transfección, poli(I:C) se añadió a los cultivos en solitario. Los agentes se usan en las concentraciones siguientes: poli(I:C) 20 µg/ml, poli(dA:dT) 1 µg/ml + Lipofectamine 2000, ácidos nucleicos endógenos 5 µg/ml de ADN y 4 µg/ml de ARN + Lipofectamine 2000, que se añade respectivamente a una concentración de 2,5 µl/ml; y se usa un inhibidor selectivo de pSYK, GSK143, a una concentración final de 3 µM. GSK143 se describe en el documento WO 2010/097248 y en Liddle et al., Bio. & Med. Chem. Lett. 2011, 21: 6188-6194.

Fosforilación de SYK en células HaCaT cultivadas

La tinción por inmunofluorescencia de pSYK se realiza en células cultivadas sobre vidrios cubreobjetos en placas de cultivo Corning Costar ((CLS3513 Sigma-Aldrich, San Luis, EE. UU.). El anticuerpo contra pSYK 525/526 (ab58575, Abcam, Cambridge, Reino Unido) se detecta mediante rodamina Red-X (711-295-152) dirigida contra anticuerpos de conejo (Jackson Immuno Research) y la tinción de contraste nuclear se realiza con 4’,6-diamidino-2-fenilindol (DAPI (D9542), Sigma-Aldrich, San Luis, EE. UU.). La visualización se realiza con un microscopio de fluorescencia de alta resolución (Axio Observer Z1, de Zeiss, Alemania).

Los resultados se confirman por inmunoelectrotransferencia. La concentración de proteína total se determina con el kit de análisis de proteínas Pierce BCA ((23227), Thermo Scientific, Waltham, EE. UU.). Las muestras se cargan en geles de poliacrilamida y después se transfieren a membranas de nitrocelulosa. Las concentraciones de pSYK se

detectan a continuación con el anticuerpo dirigido contra SYK 525/526 en una dilución de 1:140. El anticuerpo secundario IgG-HRP de burro dirigido contra anticuerpos de conejo (sc-2313, Santa Cruz, Dallas, EE. UU.) se diluye 1:2.000. El sustrato SuperSignal West Dura (n.° 34076, de Thermo Scientific, Waltham, EE. UU.) se utiliza para quimioluminiscencia. Los controles de carga se realizan con un anticuerpo dirigido contra β-actina (sc47778, de Santa Cruz, Dallas, EE.UU.).

Alternativamente, queratinocitos inmortalizados (HaCaT), adquiridos de CLS Cell Lines Service GmbH (Eppelheim, Alemania) se cultivan en frascos de cultivo celular (Greiner, Bio-One, Frickenhausen, Alemania) con DMEM (Life Technologies, Carlsbad, EE. UU.) que contiene 4.500 mg/l de D-glucosa y L-glutamina, sin piruvato de sodio y enriquecido con 100 U/ml de penicilina-estreptomicina y FBS al 10 %. Cada dos días se añade medio fresco y las células se traspasan cada cuatro días. Para la visualización de la pSYK intracelular, estas células se cultivan en cubreobjetos de vidrio y se analizan por inmunofluorescencia.

Expresión de las proteínas reguladas por pSYK

Se analizan los niveles de expresión de CXCL9, CXCL10 y OAS2 en los sobrenadantes de células cultivadas y estimuladas en placas de cultivo células Corning Costar (CLS3524, de Sigma-Aldrich, San Luis, EE. UU.). Para determinar las concentraciones de CXCL9 y CXCL10 se usa una matriz de esferas citométricas (Human Flex Sets 558280 y 558286, de BD, San José, EE. UU.) según las instrucciones del fabricante. La expresión de la proteína OAS2 se mide con el kit ELISA para la 2',5'-oligoadenilato··sintetasa 2 (OAS2) humana (Wuxi Donglin Sci. & Tech. Development Co., Wuxi/Jiangsu, China).

Estimulación celular e inhibición de pSYK

Los ácidos nucleicos inmunoestimulantes sintéticos poli(I:C) (de alto peso molecular) y poli(dA:dT) se adquierieron de InvivoGen, San Diego, EE. UU. Los ácidos nucleicos endógenos (eNA) se extrajeron de células HaCaT sin estimular mediante el kit para ADN genómico de tejidos adquirido de Machery-Nagel (Dueren, Alemania). En el caso de poly(dA:dT) y eNA, se usó Lipofectamine 2000 (de Life Technologies, Carlsbad, EE. UU.) como reactivo de transfección, poli(I:C) se añadió a los cultivos en solitario. Un inhibidor selectivo de SYK tal como el descrito en esta memoria (y específicamente GSK143) procede de GlaxoSmithKline (GSK, Stevenage, Reino Unido). Los agentes se usaron en las concentraciones siguientes: poli(I:C) 20 µg/ml, poli(dA:dT) 1 µg/ml + Lipofectamine 2000, ácidos nucleicos endógenos 5 µg/ml de ADN y 4 µg/ml de ARN + Lipofectamine 2000. Lipofectamine 2000 se añadió a una concentración de 2,5 µl/ml. El inhibidor de pSYK, GSK143, se usó a una concentración final de 3 µM.

Queratinocitos epidérmicos humanos normales primarios

Los queratinocitos epidérmicos humanos normales de adultos en el primer traspaso (NHEK, FC-0025), los equivalentes epidérmicos humanos (epiCS, CS-1001-7D) y los medios apropiados (LM-0027 y CS-3050) se adquieren de CellSystems (Troisdorf, Alemania). Los NHEK y los epiCS se cultivan según las instrucciones del fabricante.

En el segundo traspaso, se añaden poli(I:C), poli(dA:dT) + Lipofectamine y GSK143 a los cultivos de NHEK, al igual que se describe para las células HaCaT. Los cultivos se estimulan durante 24 horas y CXCL10 se determina en el sobrenadante usando la matriz Flex Set mencionada anteriormente.

Los epiCS se estimulan 6 días después de su llegada. Se administran poli(I:C) y un inhibidor selectivo de SYK tal como GSK143 en las mismas concentraciones que para los otros experimentos funcionales. A las 24 horas después de la estimulación, los epiCS se fijan con formol durante 1 hora, se incorporan en parafina y a continuación se procesan para inmunohistoquímica según se describe anteriormente. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

En otro ensayo de CXCL10, se cultivaron queratinocitos inmortalizados (células HaCaT) (AddexBio n.° T0020001) en DMEM (Thermo Fisher n.° 10566-016) enriquecido con FBS al 10 % y penicilina-estreptomicina al 1 %. Se sembraron 1 x 10^5 células HaCaT por pocillo de una placa de cultivo de 24 pocillos en 400 µl de medio de cultivo. Una vez alcanzado el crecimiento confluente, el medio se succionó y las células se trataron preliminarmente con 200 µl del vehículo DMSO (0,1 %) o diluciones triples en serie (10, 3,3 y 1,1 µM) de 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (compuesto 1) durante 30 minutos a 37 °C con CO_2 al 5 %. Después del tratamiento preliminar, se añadieron 200 µl de poli(I:C) a 40 µg/ml por pocillo (sin retirar el medio del tratamiento preliminar), con lo que la concentración final del tratamiento fue de 20 µg/ml. Se añadió más compuesto y/o DMSO para mantener las concentraciones. Todas las muestras recibieron DMSO al 0,1 % durante el tratamiento preliminar y durante las fases de tratamiento. Las células se devolvieron al incubador durante 48 horas. Se usaron triplicados biológicos para cada condición.

A las 48 horas se recogieron los sobrenadantes, se centrifugaron para sedimentar los residuos y después se volvieron a recoger. La proteína CXCL10 secretada en el sobrenadante se midió mediante el kit ELISA Quantikine para CXCL10/IP-10 humana (R&D Systems n.° DIP100) según el protocolo del fabricante. Se realizaron tres experimentos usando métodos idénticos y los resultados se agruparon como porcentaje del máximo, en donde poli(I:C) + vehículo DMSO sirvió como control del 100 %. Ninguna de las muestras sin tratar que no recibieron poli(I:C) (no se muestra) presentó concentraciones detectables de CXCL10 (por debajo de 15,6 pg/ml).

Resultados

La inhibición de Syk con 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (compuesto 1) causó una disminución dependiente de la dosis de la secreción de CXCL10 inducida por el tratamiento con poli(I:C) de células HaCaT (figura 1), observándose una inhibición máxima para una concentración de la dosis de 10 µM. La gráfica representa el porcentaje medio de la estimulación máxima (la condición del vehículo establecida como el 100 %) ± EEM a partir de tres experimentos independientes tomados conjuntamente. Dentro de cada experimento, los valores de los triplicados biológicos se promediaron en un único valor medio para cada condición. Las gráficas se elaboraron con el programa GraphPad Prism 6.0.

Métodos de tratamiento

Los sujetos que han de tratarse con la composición farmacéutica del compuesto se seleccionan sobre la base de la presentación clínica y/o histopatológica del vitíligo. Los sujetos también pueden seleccionarse sobre la base de un mayor riesgo de padecer vitíligo, tal como antecedentes familiares de vitíligo y/o la presencia de otra enfermedad asociada con mayor incidencia de vitíligo. Las composiciones se aplican generalmente por vía tópica sobre las áreas despigmentadas de la piel, aunque también pueden aplicarse más generalmente sobre la piel. El tratamiento puede continuarse durante al menos una semana, un mes o un año.

También puede seleccionarse un sujeto para el tratamiento concomitante con otras intervenciones farmacéuticas o no farmacéuticas, tales como Plaquenil® por vía sistémica, un corticosteroide tópico, fototerapia, fotoquimioterapia con psoralenos o terapia con láser de excímeros. En otros casos, el compuesto puede administrarse sin ningún otro tratamiento para el vitíligo.

En representación de un tratamiento en un ensayo clínico, se selecciona un sujeto haciendo un diagnóstico de vitíligo en dicho paciente. Se proporciona una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto en una formulación tópica y la formulación se aplica directamente sobre áreas despigmentadas, tales como parches en la cara y las extremidades. La formulación farmacéutica se aplica diariamente a los parches despigmentados, por ejemplo 1-4 veces al día durante más de un día, por ejemplo, al menos una semana. La aplicación tópica de la formulación sobre las áreas despigmentadas se continua hasta que las áreas sobre las que se aplica la formulación muestran signos de repigmentación o desaparecen o su avance se retrasa o se detiene.

En otros ejemplos, el compuesto terapéutico se proporciona en una cantidad eficaz en una formulación protectora solar y se aplica sobre la piel antes de la exposición a la radiación ultravioleta, para proteger contra la exposición as la radiación ultravioleta. La formulación protectora solar puede contener, por ejemplo, una cantidad eficaz de un protector solar orgánico o un filtro inorgánico tal como dióxido de titanio u óxido de cinc, o una combinación de los mismos, para minimizar la exposición de la piel a la radiación ultravioleta.

En algunos ejemplos, al sujeto se le diagnostica otro trastorno además del vitíligo. Por ejemplo, el sujeto presenta vitíligo y otro trastorno preexistente. El sujeto puede tratarse con una formulación tópica que contiene el compuesto o el sujeto puede tratarse en combinación o de manera complementaria con un agente terapéutico para el trastorno preexistente. Si el trastorno preexistente es, por ejemplo, un trastorno tiroideo, el sujeto puede tratarse con un sustituto de hormonas tiroideas. Si el trastorno preexistente es, por ejemplo, acné, el sujeto puede tratarse con un agente adecuado contra el acné.

En otro ejemplo, a un sujeto con vitíligo en el ojo o alrededor del ojo pueden diagnosticársele también ojos secos y al sujeto se le administra una terapia combinada. En un ejemplo, el sujeto resulta tener una meibomitis que respondería a la aplicación tópica de corticosteroides tales como una suspensión oftálmica de acetato de prednisolona al 1 %. El compuesto de esta memoria puede suspenderse en la formulación de prednisolona e instilarse o aplicarse en el ojo 2 a 4 veces al día o según se determine. En otros ejemplos, si los ojos secos se asocian con alergias estacionales u otras afecciones inflamatorias, el colirio puede administrarse junto con o en una formulación que incluye antihistamínicos (tales como feniramina, emedastina o azelastina), descongestionantes (tales como clorhidrato de tetrahidrozolina o nafazolina) o un agente antiinflamatorio no esteroideo (tal como nepafenaco o ketorolaco), corticosteroides (tales como fluorometolona o loteprednol), estabilizadores de mastocitos (tales como azelastina, cromal, emedastina, ketotifeno, lodoxamina, nedocromilo, olopatadina o pemirolast). Si los ojos secos se asocian con una afección infecciosa bacteriana (tal como una infección de la glándula meibomiana o una infección de la córnea), el colirio puede administrarse junto con o en una formulación combinada que puede contener los antibióticos apropiados (tales como ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina, ofloxacina, sulfacetamina, tobramicina o monofloxacina). Si los ojos secos se asocian con una infección vírica, el colirio puede administrarse junto con o en una formulación combinada con un agente antivírico tal como trifluridina o idoxuridina.

Las composiciones de la invención pueden usarse en un dispositivo de aplicación que permite la aplicación de la composición sobre un sitio diana en la piel sin aplicar la composición sobre áreas de la piel que no son sitios diana. Por ejemplo, puede emplearse un dispositivo que permite la aplicación de la composición sin aplicarla primeramente en los dedos. Los dispositivos adecuados incluyen espátulas, torundas, jeringas sin agujas y parches adhesivos. El uso de espátulas, torundas o similares puede requerir la inserción del dispositivo en un recipiente que contiene la composición. El uso de jeringas o parches adhesivos puede realizarse llenando la jeringa o el parche con la

composición. La composición puede extenderse después por vía tópica mediante las espátulas o torundas o puede expelerse de las jeringas sobre la piel de la persona.

En una realización de la invención, la composición que contiene el compuesto y un agente potenciador o un agente de penetración puede proporcionarse en un parche adhesivo. Algunos ejemplos de parches adhesivos son bien conocidos. Por ejemplo, véanse las patentes de diseño de los EE. UU. n.os 296.006, 6.010.715, 5.591.767, 5.008.110, 5.683.712, 5.948.433 y 5.965.154. Generalmente, tales parches tienen una capa adhesiva, que se aplica sobre la piel de la persona, un depósito o reservorio para alojar el agente farmacéutico y una superficie exterior que impide el escape del compuesto farmacéutico del depósito. Típicamente, la superficie exterior del parche no es adhesiva.

Según la presente invención, el compuesto para el tratamiento del vitíligo puede incorporarse en el parche, de manera que el compuesto se mantiene estable durante largos periodos de tiempo. El compuesto puede incorporarse en una matriz polimérica que lo estabiliza y permite la difusión de dicho compuesto desde la matriz y el parche. El compuesto puede incorporarse también en la capa adhesiva del parche, de manera que una vez que el parche se ha aplicado sobre la piel, el compuesto puede difundirse sobre la piel o incluso dentro o a través de la piel.

Alternativamente, el compuesto puede proporcionarse en uno o más pocillos o receptáculos dispuestos cerca de la superficie del parche que se pondrá en contacto con la piel. En una realización, el compuesto se almacena en los pocillos en un estado seco o liofilizado. El almacenamiento de estos parches en una atmósfera refrigerada (p. ej., de aproximadamente 4 °C) mantiene la estabilidad del compuesto. Es posible retirar un parche de la atmósfera fría cuando se necesite y aplicarlo sobre la piel de una persona, donde el compuesto puede solubilizarse mezclándolo con un líquido tal como agua o disolución salina. El líquido puede proporcionarse separadamente o como componente del parche. Por ejemplo, el líquido puede proporcionarse sobre la piel de una persona, de manera que cuando el parche que contiene el compuesto seco interacciona con el líquido, el compuesto queda expuesto al líquido y se solubiliza. El compuesto solubilizado puede ser entonces absorbido por la piel. Como otro ejemplo, el parche puede contener uno o más pocillos o receptáculos para alojar líquido en el parche. El líquido puede impulsarse desde los pocillos o receptáculos para que se mezcle con el compuesto seco. Por ejemplo, el líquido puede proporcionarse en un receptáculo en el parche y en algunas realizaciones contiene un agente para potenciar o activar el compuesto. La presión ejercida sobre el parche hace que el receptáculo se rompa y libere el líquido, de manera que se mezcle con el compuesto seco. De este modo, la composición que contiene el compuesto puede difundirse fuera del parche. En otro ejemplo, un líquido tal como un gel o una crema que contiene agua puede aplicarse sobre la piel en un sitio diana. El parche que contiene el compuesto seco se aplica entonces sobre la piel, donde el líquido se mezcla con el compuesto y la composición pasa del parche a la piel.

En parches que contienen pocillos con el compuesto seco, los pocillos se sellan para que el compuesto permanezca en dichos pocillos hasta su administración. Por consiguiente, los pocillos se sellan con una membrana o película que previene la difusión del compuesto desde los pocillos en su estado seco, pero que permite la difusión del compuesto desde los pocillos cuando se ha solubilizado. La membrana puede ser porosa o no porosa.

Adicionalmente, el parche transdérmico puede incluir una pluralidad de pequeñas agujas que se extienden a través de la capa córnea, pero no se extienden dentro de la dermis para romper vasos sanguíneos. Las agujas pueden tener entre 20 µm y 1 mm de largo cuando se extienden desde la superficie dérmica del parche. De este modo, las agujas se extienden a través de la capa córnea, pero terminan antes de la dermis, donde se localizan los lechos capilares. Las agujas pueden ser sólidas o huecas. Las agujas huecas pueden tener una luz que se extiende a su largo, de manera que la composición puede pasar desde el depósito en el parche hasta el extremo de la aguja en la epidermis. Las agujas sólidas pueden usarse para permitir la difusión de la composición a lo largo de la superficie externa de la aguja en la epidermis.

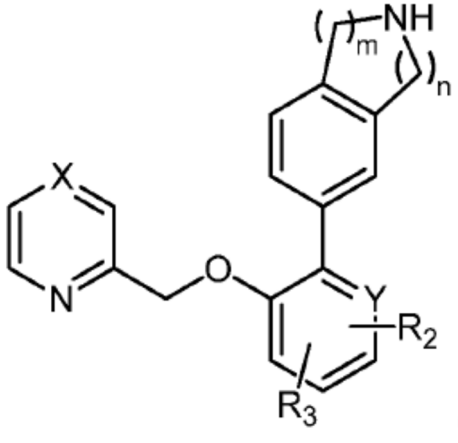
En uso, el aplicador tópico se aplica adhesivamente sobre un área diana de la piel que presenta uno o más parches despigmentados y el aplicador se deja en el sitio hasta que se ha administrado el compuesto en el parche. El aplicador tópico (tal como un parche) proporciona la liberación mantenida del fármaco durante un periodo de tiempo prolongado tal como varias horas o incluso al menos un día o durante más tiempo.

La descripción anterior describe la invención por completo, incluidas las realizaciones preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones descritas específicamente en esta memoria están dentro del alcance de la invención siempre que estén abarcadas por el alcance de las reivindicaciones.

Sin más elaboración, se piensa que, usando la descripción precedente, un experto en la técnica puede utilizar la presente invención en toda su extensión. Por consiguiente, los ejemplos en esta memoria han de interpretarse como meramente ilustrativos y en ningún modo como una limitación del alcance de la presente invención. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o un privilegio exclusivos se definen como sigue.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde:

X es CR_1 o N;

Y es CH, C o N;

R_1 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6};

R_2 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6}, halo, -C(O)alquilo C_{1-6}, CN, haloalquilo C_{1-6} o $C(O)NR_4R_5$;

R_3 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6};

R_4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y

m y n son números enteros seleccionados cada uno independientemente de entre 1 y 2; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del vitíligo o la prevención del vitíligo en un sujeto que presenta riesgo de padecer vitíligo.

2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en donde X es CR_1.

3. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R_2 es hidrógeno, metoxi, flúor o $-C(O)CH_3$.

4. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_3 es hidrógeno o metoxi.

5. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable es

7-(3-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(4-(metiloxi)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

7-(6-metil-3-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

1-[4-[(2-pirazinilmetil)oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

7-(5-fluoro-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(5-metil-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(5-(etiloxi)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(4-(metiloxi)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)benzonitrilo;

7-[2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-5-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(5-(metiloxi)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(5-(1,1-dimetiletil)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

N-metil-4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)benzamida;

4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)benzamida;

N,N-dimetil-4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)benzamida;

4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)benzamida;

7-(2,3-bis(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(2,3-bis(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-[2-({[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

trifluoroacetato de 1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

trifluoroacetato de 7-{6-metil-3-[(2-pirazinilmetil)oxi]-2-piridinil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

trifluoroacetato de 7-(6-metil-3-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

trifluoroacetato de 7-{5-(metiloxi)-2-[(2-pirazinilmetil)oxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-[5-(metiloxi)-2-({[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

trifluoroacetato de 7-(5-(metiloxi)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

1-[4-({[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

trifluoroacetato de 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

trifluoroacetato de 7-[2-({[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-[6-metil-3-({[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)-2-piridinil]-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo;

7-(5-fluoro-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(5-metil-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(5-(etiloxi)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(5-(metiloxi)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)benzonitrilo;

7-[2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-5-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(5-(1,1-dimetiletil)-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(5-cloro-2-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(3-{[(4-etil-2-piridinil)metil]oxi}-6-metil-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(6-(1,1-dimetiletil)-3-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

1-[4-{[(4-etil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

1-[4-({[4-(etiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

1-[4-{[(4-{[2-(metiloxi)etil]oxi}-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

7-{5-(metiloxi)-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)fenil]etanona;

7-{5-cloro-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(6-cloro-3-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

7-(6-cloro-3-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

5-{5-acetil-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo;

1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-6-isoquinolinil)fenil]etanona; y

clorhidrato de 7-{2-(metiloxi)-6-[(2-pirazinilmetil)oxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; o una sal de los mismos.

6. El compuesto para uso según la reivindicación 5, en donde el compuesto es 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; mesilato de 7-(2-(metiloxi)-6-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; 1-[4-{[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

7. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto se administra como formulación tópica.

8. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto presenta una o más áreas despigmentadas en la piel y el compuesto se aplica por vía tópica sobre al menos una de las áreas despigmentadas de la piel.

9. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el sujeto presenta vitíligo en el párpado y el compuesto se administra por vía ocular al paciente para tratar el vitíligo.

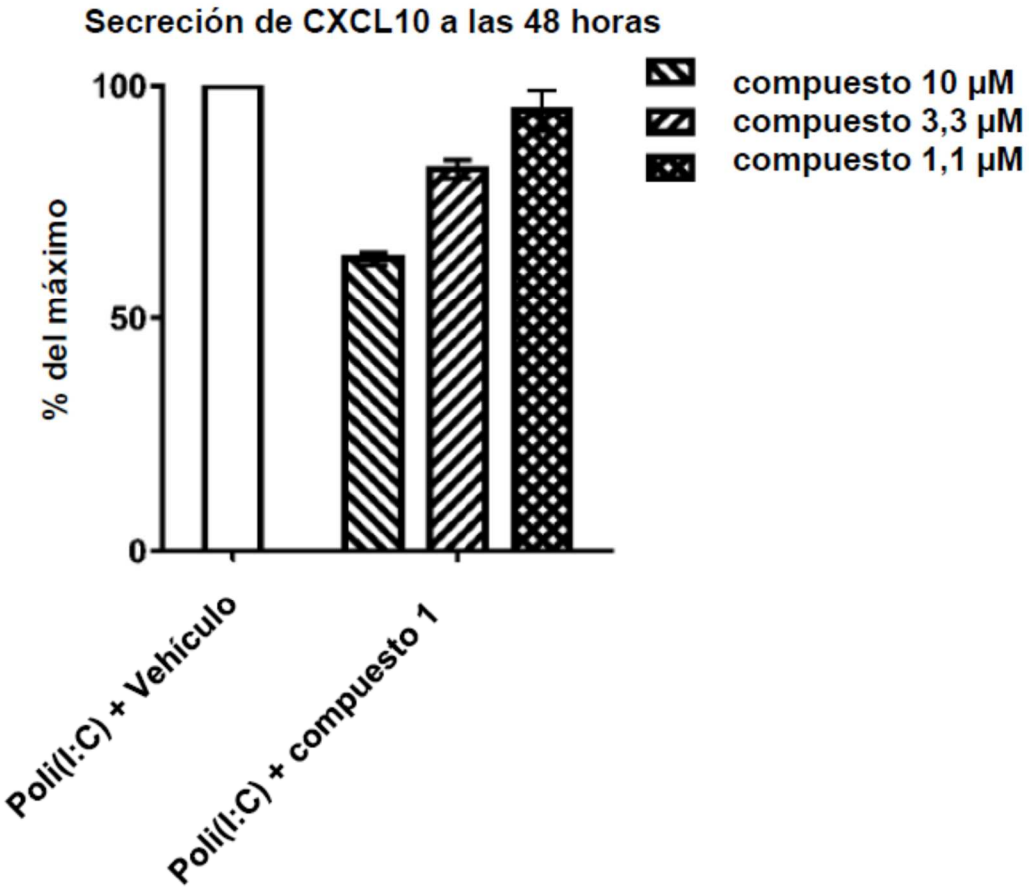
10. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto se administra en combinación o de manera complementaria con un segundo tratamiento o agente activo terapéutico.

11. El compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde el segundo agente activo terapéutico es un compuesto antiinflamatorio, un compuesto antihistamínico, un compuesto antibiótico, un compuesto antivírico, compuestos sustitutos de las hormonas tiroideas o cualquier combinación de los mismos.

12. El compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde el segundo tratamiento terapéutico es irradiación, fototerapia sistémica, fotoquimioterapia con psoralenos o terapia con láser de excímeros.

13. El compuesto para uso según la reivindicación 12, en donde el segundo tratamiento o agente activo terapéutico se utiliza en combinación con el compuesto.

Figura 1


Secreción de CXCL10 a las 48 horas
% del máximo
100
50
0
compuesto 10 µM
compuesto 3,3 µM
compuesto 1,1 µM
Poli(I:C) + Vehículo
Poli(I:C) + compuesto 1