



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 268 157**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/50** (2006.01)

**C07D 237/04** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02802625 .0**

(86) Fecha de presentación : **10.10.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1441730**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

(54) Título: **Hidrazono-malonitrilos.**

(30) Prioridad: **05.11.2001 EP 01125455**

(73) Titular/es: **Merck Patent GmbH**  
**Frankfurter Strasse 253**  
**64271 Darmstadt, DE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2007**

(72) Inventor/es: **Eggenweiler, Hans-Michael;**  
**Wolf, Michael;**  
**Beier, Norbert;**  
**Schelling, Pierre y**  
**Ehring, Thomas**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2007**

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

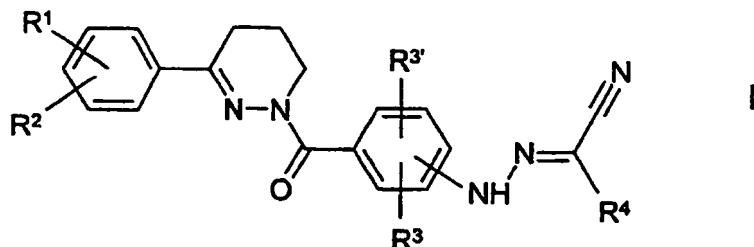
ES 2 268 157 T3

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

Hidrazono-malonitrilos.

5 La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la cual

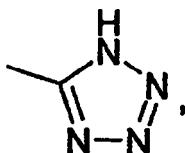
20 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> en cada caso independientemente uno de otro son H, OH, OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -SOR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> o Hal,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos son también -OCH<sub>2</sub>O- o -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-,

25 R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> en cada caso independientemente uno de otro son H, R<sup>5</sup>, OH, OR<sup>5</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>5</sup>, NAA', NHCOR<sup>5</sup>, NHCOOR<sup>5</sup>, Hal, COOH, COOR<sup>5</sup>, CONH<sub>2</sub>, CONHR<sup>5</sup> o CONR<sup>5</sup>A',

R<sup>4</sup> es CN o

30



35

R<sup>5</sup> es A o cicloalquilo con 3 a 6 átomos de C que se pueden substituir por 1 hasta 5 átomos de F y/o Cl, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar,

40 A, A' en cada caso independientemente uno de otro son alquilo con 1 hasta 10 átomos de C o son alquenilo con 2 hasta 8 átomos de C que se pueden substituir por 1 hasta 5 átomos de F y/o Cl,

A y A' juntos son también cicloalquilo o cicloalquileno con 3 hasta 7 átomos de C, donde un grupo CH<sub>2</sub> se puede reemplazar por O, NH, NA, NCOA o NCOOA,

45

Ar es fenilo,

n es 0, 1 o 2,

50 Hal es F, Cl, Br o I y sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

55

Se han descrito 1-Benzoltetrahidropiridazinas como ligandos receptores de progesterona, por ejemplo en J. Med. Chem. 38, 4878 (1995). Se han divulgado otras arilalcanoilpiridazinas, por ejemplo en EP 0 922 036, EP 1 124 809 o WO 01/04099.

La invención se basó en el objeto de encontrar compuestos novedosos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellas que se puedan usar para la producción de medicamentos.

60

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas junto con una buena tolerabilidad.

65

Los compuestos de formula I muestran una inhibición selectiva de fosfodiesterasa IV que se asocia con un incremento intracelular en cAMP (N. Sommer *et al.*, Nature Medicine, 1, 244-248 (1995)). La inhibición de PDE IV se puede demostrar, por ejemplo análogamente a C.W. Davis en Biochim. Biophys. Acta 797, 354-362 (1984). La afinidad de los compuestos de la invención por fosfodiesterasa IV se mide determinando sus valores de IC<sub>50</sub> (la concentración del inhibidor requerida para lograr 50% de inhibición de la actividad de la enzima).

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear para el tratamiento de desórdenes asmáticos. La acción antiasmática de los inhibidores PDE IV se describe por ejemplo en *Torax*, 46, 512-523 (1991) por T.J. Torphy *et al.* y se puede determinar, por ejemplo mediante el método de T. Olsson, *Acta allergologica* 26, 438-447 (1971).

5 Puesto que cAMP inhibe células osteoclasticas y estimula células osteogenéticas (S. Kasugai *et al.*, M 681 y K. Miyamoto, M 682, en Resúmenes de la Sociedad Americana para la Investigación de Hueso y Mineral, Asamblea Anual 1996), los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear para el tratamiento de osteoporosis.

10 Además, los compuestos muestran una acción antagonista en la producción del Factor de Necrosis Tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) y son por lo tanto adecuados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes tales como por ejemplo la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la diabetes mellitus o la colitis ulcerativa, reacciones de rechazo de transplante, caquexia y sepsis. La acción antiinflamatoria de las substancias de acuerdo con la invención y su eficacia para el tratamiento de, por ejemplo, desórdenes autoinmunes tales como la esclerosis múltiple u la artritis reumatoide se pueden determinar análogamente a los métodos de N. 15 Sommer *et al.*, *Nature Medicine* 1, 244-248 (1995) o L. Sekut *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.* 100, 126-132 (1995).

Los compuestos se pueden emplear para el tratamiento de caquexia. La acción anticaquectica se puede probar en modelos de caquexia dependientes de TNF (P. Costelli *et al.*, *J. Clin. Invest.* 95, 236ff. (1995); J.M. Argiles *et al.*, *Med. Res. Rev.* 17, 477ff. (1997)).

20 Los inhibidores de PDE IV pueden también inhibir el crecimiento de células tumorales y son por lo tanto adecuadas para terapia tumoral (D. Marko *et al.*, *Cell Biochem. Biophys.* 28, 75ff. (1998)). La acción de los inhibidores PDE IV en tratamiento tumoral se describe por ejemplo en WO 95 35 281, WO 95 17 399 o WO 96 00 215.

25 Los inhibidores de PDE IV pueden prevenir mortalidad en modelos de sepsis y son por lo tanto adecuados para la terapia de sepsis (W. Fischer *et al.*, *Biochem. Farmacol.* 45, 2399ff. (1993)).

30 Ellos se pueden, además, emplear para el tratamiento de desórdenes de la memoria, ateroesclerosis, dermatitis atópica y SIDA.

35 La acción de los inhibidores de PDE IV en el tratamiento de asma, desórdenes inflamatorios, diabetes mellitus, dermatitis atópica, soriasis, SIDA, caquexia, crecimiento de tumor o metástasis de tumor se describe, por ejemplo en EP 77 92 91.

40 Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear como compuestos farmacéuticos activos en medicina humana y veterinaria. Se pueden emplear además como intermediarios para la preparación de otros compuestos farmacéuticos activos.

45 Además, la invención se refiere al uso del tipo de inhibidores 4 fosfodiesterasa (inhibidores PDE IV, por sus siglas en inglés) de fórmula I para tratar enfermedades y se refiere a combinaciones de compuestos de fórmula I con otras drogas.

Se hace referencia a WO 01/57025 que divulga derivados de pirimidina especiales tales como inhibidores PDE IV, su uso para tratar enfermedades y combinaciones con otras drogas.

45 Por consiguiente, en particular la invención suministra el uso de compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para tratar un sujeto que sufra de una enfermedad o condición mediante la isozima PDE-4 en su rol de regular la activación y degranulación de eosinófilos humanos.

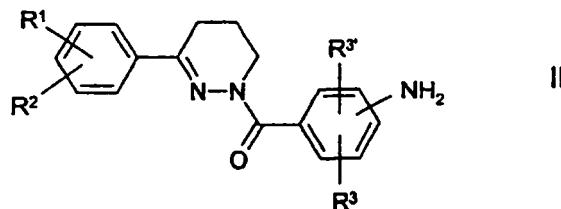
50 WO 01/57025 divulga diversos ensayos *in vitro* y experimentos modelos con animales, que son capaces de suministrar datos suficientes para definir y demostrar la utilidad terapéutica de compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I inhiben la isozima PDE-4 y de esa manera tiene un espectro amplio de aplicaciones terapéuticas, debido al rol esencial que juega la familia PDE-4 de isozimas en la fisiología de todos los mamíferos.

55 El rol enzimático realizado por las isozimas PDE4 es la hidrólisis intracelular de adenosin 3',5'-monofosfato/cAMP, por sus siglas en inglés) dentro de leucocitos pro-inflamatorios. A su vez, cAMP es responsable de mediar los efectos de numerosas hormonas en el cuerpo y, como consecuencia, la inhibición de PDE4 juega un rol significativo en una variedad de procesos fisiológicos. Existe una literatura extensa en la técnica que describe los efectos de inhibidores de PDE sobre las diversas respuestas celulares inflamatorias las cuales, en adición a la elevación de cAMP, incluyen la inhibición de producción de superóxido, degranulación, quemotaxis y el factor de necrosis tumoral (TNF) se liberan en eosinófilos, neutrófilos y monocitos.

60 La invención, por consiguiente, se refiere a los compuestos de la fórmula I y a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I, donde R<sup>4</sup> es ciano y sus sales y solvatos, caracterizada en que

5 a) un compuesto de la fórmula (II)



en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, se hace reaccionar con malodinitrilo o

b) en un compuesto de la fórmula I, un radical R<sup>4</sup> se convierte en otro radical R<sup>4</sup> convirtiendo un grupo ciano en un grupo tetrazol, y/o en que un compuesto básico de la fórmula I se convierte en uno de sus sales mediante tratamiento con un ácido.

La invención se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diaestereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. El término solvatos de los compuestos se toma para indicar aducciones de moléculas de solventes inertes sobre los compuestos que se forman y poseen su fuerza atractiva mutua. Los solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

Para todos los radicales que ocurren más de una vez sus significados son independientes uno de otro.

Abajo y arriba, los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A, A' y L tienen los significados indicados en la fórmula I, I-I, II, III, IV, si no se declara expresamente de otra manera.

A es preferiblemente alquilo; además, alquilo preferiblemente sustituido por 1 hasta 5 átomos de flúor y/o cloro; además, preferiblemente alquenilo. En la fórmula de arriba, alquilo es preferiblemente no ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C, preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de y es preferiblemente metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o propilo, además preferiblemente isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, pero también n-pentilo, neopentilo, isopentilo o n-hexilo. Se prefieren particularmente metilo, etilo, trifluorometilo, propilo, isopropilo, butilo, n-pentilo, n-hexilo o n-decilo.

El cicloalquilo preferiblemente tiene 3-7 átomos de C y es preferiblemente ciclopropilo o ciclobutilo, además preferiblemente ciclopentilo o ciclohexilo, y también además cicloheptilo; ciclopentilo se prefiere particularmente.

El alquenilo es preferiblemente alilo, 2- ó 3-butenilo, isobutenilo, sec-butenilo; 4-pentenilo, isopentenilo ó se prefiere además 5-hexenilo.

Alquieno es preferiblemente no ramificado y es preferiblemente metileno o etileno, y además preferiblemente propileno o butileno.

A' es preferiblemente metilo, etilo, propilo o butilo.

Hal es preferiblemente F, Cl o Br, pero también I.

Los radicales R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser idénticos o diferentes y están preferiblemente en la posición 3 o 4 del anillo de fenilo.

Ellos son, por ejemplo, independientemente uno de otro H, hidroxilo, -S-CH<sub>3</sub>, -SO-CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I o juntos metilendioxí. Preferiblemente, sin embargo, cada uno de ellos es metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, benciloxi, o sino fluoro-, difluoro- o trifluorometoxi, o 1-fluoro-, 2-fluoro-, 1,2-difluoro-, 2,2-difluoro-, 1,2,2-trifluoro- o 2,2,2-trifluoro- etoxi.

R<sup>1</sup> es particular y preferiblemente etoxi, benciloxi, F, propoxi, o isopropoxi, además, difluormetoxi; o cicloalcoxi, por ejemplo ciclopentoxi.

R<sup>2</sup> es particular y preferiblemente metoxi, etoxi, F o etilo, además, difluormetoxi; o cicloalcoxi, por ejemplo ciclopentoxi.

R<sup>3</sup> es preferiblemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert.-butilo, isobutilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, trifluorometilo, hidroxí, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopentiloxi, amino, N-metiloamino, N,N-dimetiloamino, N-etiloamino, formilamino, acetamido, metoxicarbonilamino, etoxicarbono-

## ES 2 268 157 T3

nilamino, F, Cl, Br, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metiloaminocarbonilo, pirrolidino o piperidino.

5 R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> independientemente uno de otro son particular y preferiblemente H, Hal o OA, por ejemplo metoxi o etoxi.

10 Por consiguiente, la invención se refiere en particular a aquellos compuestos de la fórmula I en los que por lo menos uno de los radicales mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados arriba. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes subfórmulas la hasta If, que corresponden a la fórmula I y en los que los radicales no designados en mayor detalle tienen los significados indicados en la fórmula I, pero en los cuales

15 en la R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> en cada caso independientemente uno de otro son OA, A, OAr o Hal;

20 en Ib R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> en cada caso independientemente uno de otro son OA, A, OAr o Hal,

25 R<sup>3</sup> es H, Hal o OA;

30 en Ic R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> en cada caso independientemente uno de otro son OA, A, OAr o Hal,

35 R<sup>3</sup> es H, Hal o OA,

40 R<sup>5</sup> es A,

45 en Id R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> en cada caso independientemente uno de otro son OA, A, OAr o Hal,

50 R<sup>3</sup> es H, Hal o OA,

A es alquilo con 1 hasta 6 átomos de C;

en Ie R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> en cada caso independientemente uno de otro son OA, A, OAr o Hal,

55 R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> en cada caso independientemente uno de otro son H, Hal o OA,

R<sup>5</sup> es A,

A es alquilo con 1 hasta 6 átomos de C,

60 Ar es fenilo;

en If R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> en cada caso independientemente uno de otro son OA, A, OAr o Hal,

R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> en cada caso independientemente uno de otro son H, Hal o OA,

65 R<sup>5</sup> es A,

A es alquilo con 1 hasta 6 átomos de C, que pueden ser substituidos por 1 hasta 5 átomos de F y/o Cl,

Ar es fenilo;

70 y sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

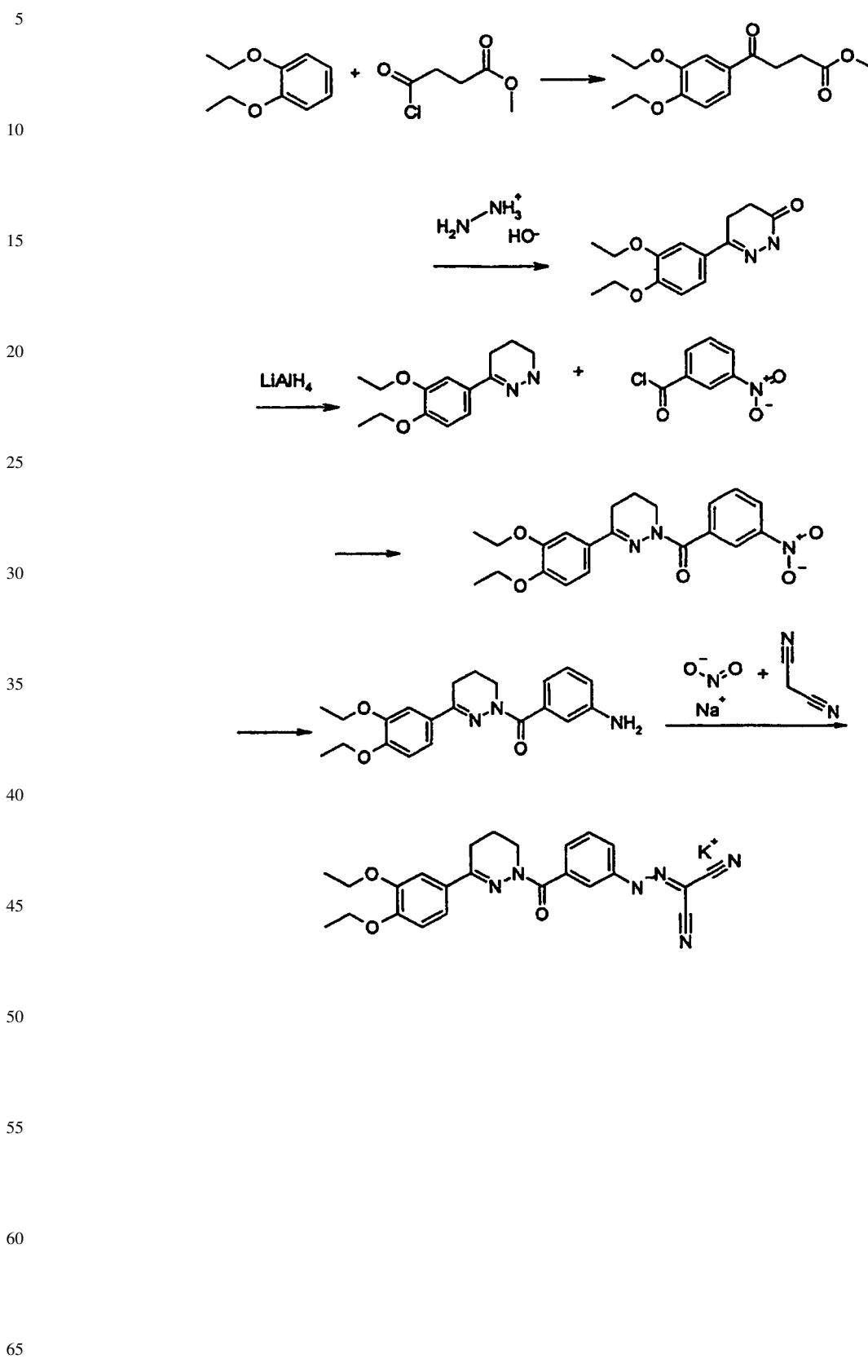
75 Los compuestos de la fórmula I y también las substancias iniciales para su preparación se preparan de otra manera por métodos conocidos *per se*, tales como los que se describen en la literatura (por ejemplo en los trabajos estándares tales como Houben-Weil, Metoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), precisamente bajo condiciones de reacción que se conocen y son adecuadas para las reacciones mencionadas. Se puede hacer uso también en este caso de variantes que conocen *per se* pero que no se mencionan aquí en mayor detalle.

80

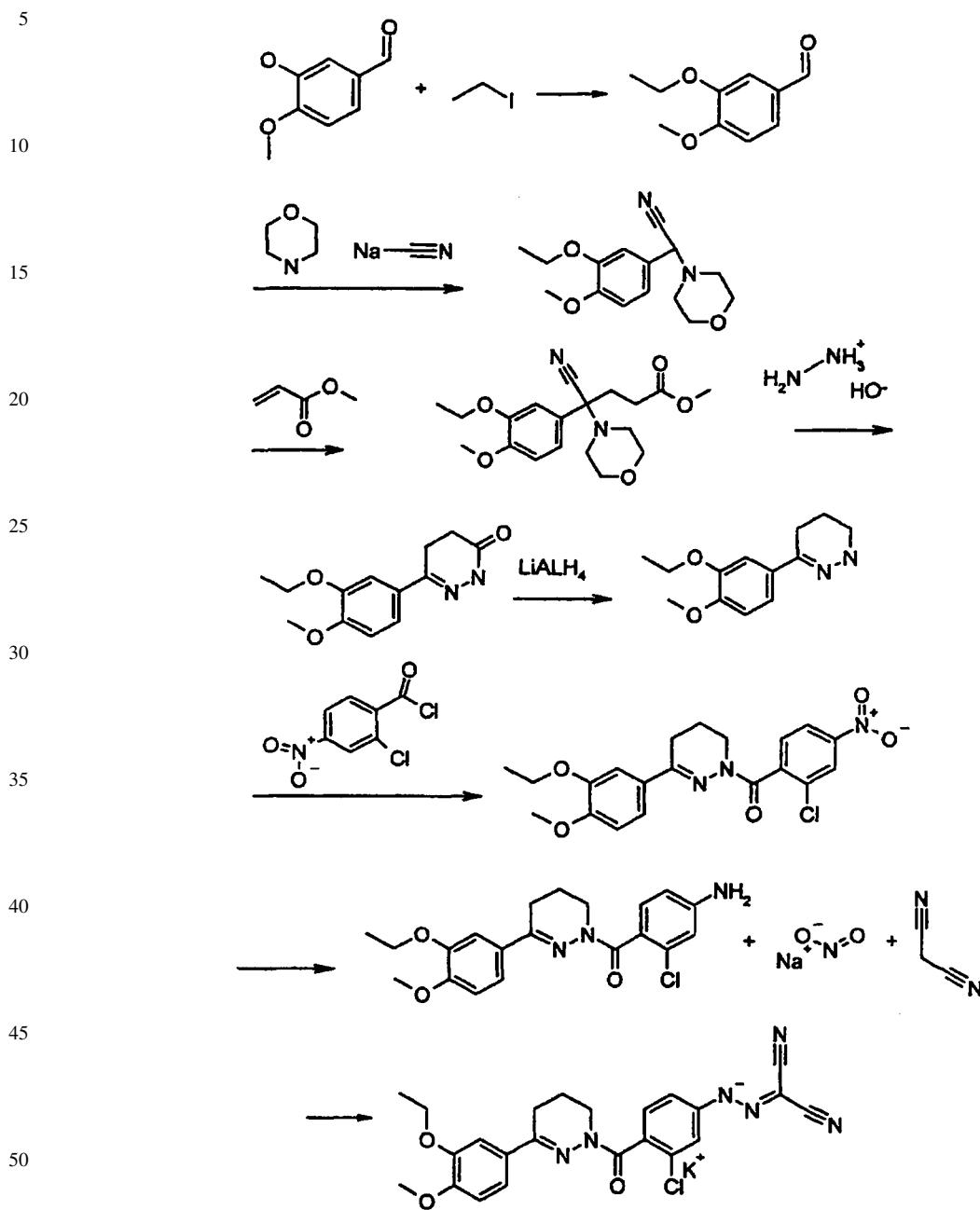
85

# ES 2 268 157 T3

Preferiblemente, los compuestos de formula I se sintetizan por ejemplo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Alternativamente, los compuestos de formula I se sintetizan por ejemplo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



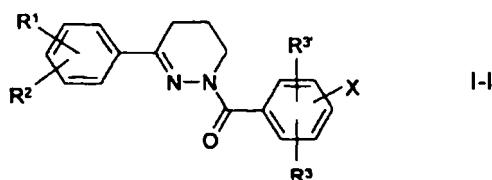
55 Los compuestos de la fórmula I, en los que  $R^4$  es CN, pueden obtenerse preferiblemente mediante compuestos reactantes de la fórmula II con malodinitrilo de acuerdo con los métodos conocidos al técnico versado en la materia.

Algunos de los materiales iniciales de la fórmula II son conocidos. Si no se conocen, se pueden preparar por métodos conocidos *per se*.

60 Preferiblemente, los componentes de formula II se obtienen por reducción de los nitro compuestos correspondientes de acuerdo con métodos conocidos al técnico versado. Los grupos nitro se convierten por ejemplo mediante hidrogenación sobre níquel de Raney o Pd-carbono en un solvente inerte tal como metanol o etanol hasta grupos amino.

# ES 2 268 157 T3

Los intermediarios de la formula I-I son:



10

en la cual

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> en cada caso independientemente uno de otro son H, OH, OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -SOR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> o Hal,

15

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos también son -OCH<sub>2</sub>O- o -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-,

R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> en cada caso independientemente uno de otro son R<sup>5</sup>, OH, OR<sup>5</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>5</sup>, NAA', NHCOR<sup>5</sup>, NHCOOR<sup>5</sup>, Hal, COOH, COOR<sup>5</sup>, CONH<sub>2</sub>, CONHR<sup>5</sup> o CONR<sup>5</sup>A',

20

R<sup>5</sup> es A o cicloalquilo con 3 a 6 átomos de C que pueden substituirse por 1 a 5 átomos F y/o Cl, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, X NO<sub>2</sub> o NH<sub>2</sub>,

25

A, A' en cada caso independientemente uno de otro son alquilo con 1 a 10 átomos de C o son alquenilo con 2 a 8 átomos de C, que pueden substituirse por 1 a 5 átomos de F y/o Cl,

A y A' juntos son también cicloalquilo o cicloalquieno con 3 a 7 átomos de C, donde un grupo CH<sub>2</sub> puede reemplazarse por O, NH, NA, NCOA o NCOOA,

30

Ar es fenilo,

n es 0, 1 ó 2,

Hal es F, Cl, Br o I y sus sales.

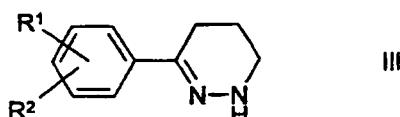
35

Los significados preferidos para los substituyentes son aquellos como los mencionados para los compuestos de fórmula I.

40

Los compuestos de formula I-I, donde X es nitro puede obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III

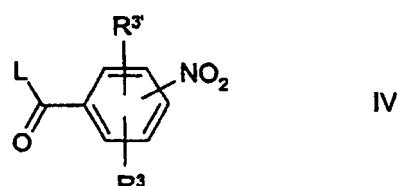
45



50

en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados dados en la reivindicación I con un compuesto de fórmula IV

55



en la cual

60

R3 y R3' tienen los significados dados en la reivindicación 1 y L es Cl, Br, OH o un grupo OH reactivo esterificado.

Si L es un grupo OH reactivo esterificado, éste es por preferencia alquilsulfoniloxi que tiene 1-6 átomos de C (preferiblemente metilosulfoniloxi) o arilsulfoniloxi que tiene 6-10 átomos de C (preferiblemente fenilo- o p-tolil-sulfoniloxi, además también 2-naftaleno-sulfoniloxi).

65

En detalle, la reacción de los compuestos de la fórmula II con los compuestos de la fórmula III se lleva a cabo en presencia o ausencia de un solvente inerte a temperaturas entre aproximadamente -20 y aproximadamente 150°, preferiblemente entre 20 y 100°.

Ejemplos de solventes inertes adecuados son hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetra-cloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres tales como éter dietilo, éter diisopropilo, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos tales como éter monometílico de glicol de etileno, éter monoetílico de glicol de etileno (glicol de metilo o de etilo), éter dimetílico de glicol de etileno (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfoxidos tales como sulfoxido de dimetilo (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitro compuestos tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los solventes mencionados arriba.

10

#### *Sales y otras formas farmacéuticas*

Los compuestos descritos arriba de la presente invención se pueden utilizar en su forma final no salina. Por otra parte, también está dentro del alcance de la presente invención utilizar aquellos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos de acuerdo con procedimientos bien conocidos en el arte. Formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayoría mediante medios convencionales. Cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo de ácido carboxílico se puede formar una sal adecuada del mismo mediante una reacción del compuesto con una base apropiada para suministrar la sal de adición de base correspondiente. Ejemplos de tales bases son hidróxidos de metal alcalino que incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalino téreo como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; y diversas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y n-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I. Para ciertos compuestos de fórmula I las sales ácidas de adición se pueden formar tratando dichos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo hidrohaluros tales como hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquilo- y mono- arilsulfonatos tales como etanosulfonato, toluensulfonato y benzenosulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato, etc. Por consiguiente, las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen, sin limitarse a: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, carpilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenfosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (de ácido mucico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilobenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, feniloacetato, 3-fenilopropionato, fosfato, fosfonato, ftalato.

Además, las sales básicas de los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitarse a sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio y cinc. Entre las sales citadas arriba se prefieren las de amonio; las sales de metal alcalino sodio y potasio; y las sales de metal alcalino téreo calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas substituidas que incluyen aminas substituidas que ocurren naturalmente, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico, por ejemplo, resinas de arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenziletilendiamina (benzatina), diclohexiloamina, dietanolamina,

dietiloamina, 2-dietiloaminoetanol, 2-dimetiloaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilomorfolina, N-etilopiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metilo-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamin, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y tris-(hidroximetilo)-metilamina (trometamina).

Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos básicos que contienen nitrógeno que pueden ser cuaternizado con agentes tales como haluros de alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), como por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo; sulfato de alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo sulfatos de dimetilo, dietilo diamilo; haluros de alquilo de (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Sales como esas permiten la preparación de compuestos de la presente invención, tanto solubles en agua como solubles en aceite.

60

Entre las sales farmacéuticas indicadas arriba aquellas preferidas incluyen, sin limitarse a acetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hippurato, hidrocloruro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tلومalato, tosilato y trometamina.

65

Las sales ácidas de adición de compuestos básicos de fórmula I se preparan mediante contacto de la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de la manera convencional. Las formas de base libre difieren algo de sus formas salinas respectivas en ciertas propiedades físicas tales como la solubilidad en

## ES 2 268 157 T3

solventes polares, pero en lo demás las sales son equivalentes a sus respectivas formas básicas libres para propósitos de la presente invención.

Como se indica, las sales básicas de adición aceptables farmacéuticamente de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalino téreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenziletendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales básicas de adición de compuestos ácidos de la presente invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de la manera convencional. La forma de ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando la forma ácida libre de la manera convencional.

Las formas de ácido libre difieren algo de sus respectivas formas salinas en las propiedades físicas tales como solubilidad en solventes polares, pero en lo demás las sales son equivalentes a sus formas ácidas libres respectivas para propósitos de la presente invención.

Dentro del alcance de la presente invención están incluidas múltiples formas ácidas cuando un compuesto de la presente invención contiene más de un grupo capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables así. Ejemplos de formas salinas múltiples incluyen, sin limitarse a bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro.

A la luz de lo de arriba, se puede ver que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa aquí está pensado para significar un ingrediente activo que comprende un compuesto de fórmula I utilizado en la forma de una sal del mismo, especialmente cuando dicha forma salina confiere a dicho ingrediente activo propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre de dicho ingrediente activo o alguna otra forma salina de dicho ingrediente activo utilizada previamente. La forma salina aceptable farmacéuticamente de dicho ingrediente activo también puede inicialmente conferir una propiedad farmacocinética deseable a dicho ingrediente activo que éste no poseía previamente y puede incluso afectar positivamente la fármaco-dinámica de dicho ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo.

Las propiedades farmacocinéticas de dicho ingrediente activo que puede afectar favorablemente incluyen, por ejemplo, la manera en que dicho ingrediente activo se transporta a través de las membranas celulares que a su vez pueden afectar directa y positivamente la absorción, la distribución, la biotransformación y excreción de dicho ingrediente activo. Mientras la ruta de administración de la composición farmacéutica es importante y diversos factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar críticamente la biodisponibilidad, la solubilidad de dicho ingrediente activo es dependiente usualmente del carácter de la forma salina particular del mismo que se utilizó. Además, como la persona versada apreciará, una solución acuosa de dicho ingrediente activo proporcionará la absorción más rápida de dicho ingrediente activo dentro del cuerpo de un paciente que se esté tratando, mientras que las soluciones y suspensiones lipídicas, así como también las formas sólidas de dosificación, darán lugar a una absorción menos rápida de dicho ingrediente activo.

La ingestión oral de un ingrediente activo de fórmula I es la ruta más preferida de administración por razones de seguridad, conveniencia y economía, pero la absorción de una forma de dosis oral así puede afectarse adversamente por características físicas tales como la polaridad, emesis causada por irritación de la mucosa gastrointestinal, destrucción por enzimas digestivas y bajo pH, absorción o propulsión irregulares en presencia de alimento u otras drogas, y metabolismo mediante enzimas de la mucosa, la flora intestinal o el hígado. La formulación de dicho ingrediente activo en diferentes formas salinas farmacéuticamente aceptables puede ser efectiva en superar o aliviar uno o más de los problemas indicados arriba encontrados con la absorción de formas de dosificación oral.

Un compuesto de fórmula I preparado en concordancia con los métodos descritos aquí se puede separar de la mezcla de reacción en la cual finalmente se produce por cualquier medio ordinario conocido al químico versado en la preparación de compuestos orgánicos. Una vez separado dicho compuesto se puede purificar mediante métodos conocidos. Diversos métodos y técnicas se pueden usar como los medios para separación y purificación e incluyen, por ejemplo, destilación, recristalización, cromatografía de columna, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de gel, cromatografía de afinidad, cromatografía preparativa de capa delgada y extracción con solventes.

### Estereoisómeros

Un compuesto dentro del alcance de la fórmula I puede ser tal que sus átomos constituyentes son capaces de disponerse en el espacio de dos o más formas diferentes, aunque tengan conectividades idénticas. Como consecuencia, dicho compuesto existe en la forma de estereoisómero. El isomerismo sis-trans es un tipo de isomerismo. Cuando los estereoisómeros son imágenes especulares unos de otros no capaces de superponerse, ellos son enantiómeros que tienen quiralidad o condición de mano izquierda o derecha, debido a la presencia de uno o más átomos asimétricos de carbono en su estructura constituyente. Los enantiómeros son ópticamente activos y por lo tanto distinguibles porque hacen rotar el plano de luz polarizada en cantidades iguales pero en direcciones opuestas.

## ES 2 268 157 T3

- Cuando dos o más átomos asimétricos de carbono están presentes en un compuesto de fórmula I, hay dos posibles configuraciones en cada átomo de carbono. Cuando dos átomos asimétricos de carbono están presentes, por ejemplo, hay cuatro estereoisómeros posibles. Además, estos cuatro estereoisómeros posibles se pueden disponer en seis pares posibles de estereoisómeros que son diferentes unos de otros. Para que un par de moléculas con más de un carbono asimétrico sean enantiómeros, ellos deben tener configuraciones diferentes en cada carbono asimétrico. Aquellos pares que no se relacionan como enantiómeros tienen una relación estereoquímica diferente a la que se refieren como una relación diaestereomérica. Los estereoisómeros que no son enantiómeros se llamen diastereoisómeros, o más comúnmente, diastereomeros.
- 5 Todos estos aspectos bien conocidos de la estereoquímica de los compuestos de fórmula I se contemplan como una parte de la presente invención. Dentro del alcance de la presente invención hay incluidos compuestos de la fórmula I que son estereoisómeros y cuando éstos son enantiómeros, los enantiómeros individuales, las mezclas racémicas de dichos enantiómeros y artificiales, es decir mezclas manufacturadas que contienen proporciones de dichos enantiómeros que son diferentes de las proporciones de dichos enantiómeros encontrados en una mezcla racémica. Cuando 10 un compuesto de fórmula I comprende estereoisómeros que son diastereómeros, dentro del alcance de dicho compuesto se incluyen los diastereómeros individuales así como también mezclas de cualesquiera dos o más de dichos diaestereómeros en cualesquiera proporciones de los mismos.
- 15 Por medio de la ilustración, en el caso cuando hay un átomo individual asimétrico de carbono en un compuesto de fórmula I, dando lugar a enantiómeros (-)(R) y (+)(S) de los mismos, se incluyen dentro del alcance de dicho compuesto todas las formas salinas farmacéuticamente aceptables, los pro-fármacos y metabolitos de los mismos que son activos terapéuticamente y útiles para tratar o prevenir las enfermedades y condiciones descritos aquí en adelante. Cuando un compuesto de fórmula I existe en la forma de enantiómeros (-)(R) y (+)(S), también está incluido dentro del alcance de dicho compuesto el enantiómero (+)(S) solo, en el caso cuando toda, substancialmente toda 20 o una participación predominante de la actividad reside en solo uno de dichos enantiómeros, y/o efectos laterales indeseados residen en solo uno de dichos enantiómeros. En el caso cuando no hay substancialmente diferencia entre las actividades biológicas de ambos enantiómeros, se incluyen además dentro del alcance de dicho compuesto de fórmula I el enantiómero (+)(S) y el enantiómero (-)(R) presentes juntos como una mezcla racémica o una mezcla no 25 racémica en cualquier proporción de mezclas proporcionadas de las mismas.
- 30 Por ejemplo, las actividades biológicas particulares y/o propiedades físicas y químicas de un par o conjunto de enantiómeros de un compuesto de fórmula I donde tales existen, pueden sugerir el uso de dichos enantiómeros en ciertas proporciones para constituir un producto terapéutico final. Por medio de ilustración, en el caso cuando hay un par de enantiómeros, éstos se pueden emplear en proporciones tales como 90% (R) -10% (S); 80% (R) - 20% (S); 70% (R) - 30% (S); 60% (R) - 40% (S); 50% (R) - 50% (S); 40% (R)-60% (S); 30% (R) - 70% (S); 20% (R) - 80% (S); y 35 10% (R) - 90% (S). Después de evaluar las propiedades de los diversos enantiómeros de un compuesto de fórmula I donde tales existen, la cantidad proporcionada de uno o más de dichos enantiómeros con ciertas propiedades deseadas, esto constituirá el producto terapéutico final se pueden determinar en una manera directa.
- 40 *Isótopos*
- Además, dentro del alcance de un compuesto de fórmula I se contemplan para ser incluidas formas etiquetadas isotópicamente del mismo. Una forma isotópicamente etiquetada de un compuesto de fórmula I es idéntico a dicho compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos de dicho compuesto han sido reemplazado por un átomo 45 o átomos que tienen una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número másico de dicho átomo que se encuentra usualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que ya están disponibles comercialmente y que se pueden incorporar a un compuesto de fórmula I en concordancia con procedimientos bien establecidos, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Un compuesto de fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de alguno de éstos, que contiene uno o más de los isótopos arriba mencionados y/u otros 50 isótopos de otros átomos se contempla para estar dentro del alcance de la presente invención. Un compuesto etiquetado isotópicamente de fórmula I se puede usar en un número de formas benéficas. Por ejemplo, un compuesto etiquetado isotópicamente de fórmula I, por ejemplo uno en que un isótopo radiactivo tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$  se ha incorporado, será útil en ensayos de distribución de droga y/o tejido de substrato. Estos isótopos radiactivos, es decir tritio,  $^3\text{H}$  y carbono- 55  $^{14}$ ,  $^{14}\text{C}$ , se prefieren especialmente por su facilidad de preparación y detectabilidad eminentes. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio,  $^2\text{H}$ , en un compuesto de fórmula I proporcionará ventajas terapéuticas basadas en la estabilidad metabólica mayor de dicho compuesto etiquetado isotópicamente. Una estabilidad metabólica mayor se traslada directamente a requisitos de dosificación de vida media *in vivo* incrementada o reducida, las cuales bajo la mayoría de las circunstancias constituiría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto 60 etiquetado isotópicamente de fórmula I puede prepararse usualmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas de síntesis y descripción relacionada, ejemplos y preparación de aquí, substituyendo un reactivo etiquetado isotópicamente fácilmente disponible por su reactivo correspondiente no etiquetado isotópicamente.

También se puede incorporar deuterio,  $^2\text{H}$ , a un compuesto de fórmula I con el propósito de manipular el metabolismo oxidante de dicho compuesto por medio del efecto primario cinético de isótopo. El efecto primario cinético de isótopo es un cambio de velocidad para una reacción química que tiene lugar a partir de la substitución de núcleos isotópicos, la cual a su vez es causada por el cambio en las energías de estado fundamental requeridas para la formación de enlace covalente que sigue a dicha substitución isotópica. La substitución de un isótopo más pesado dará lugar 65

usualmente a una disminución en la energía de estado fundamental de un enlace químico, causando de esa manera una reducción en la velocidad por un paso de ruptura de enlace que limita la velocidad. Si el evento de ruptura de enlace ocurre en o cerca de una región del punto de silla a lo largo de la coordinada de una reacción de productos múltiples, las proporciones de distribución de producto se pueden alterar substancialmente. A manera de ilustración, cuando el 5 deuterio se enlaza a un átomo de carbono en un sitio no intercambiable, las diferencias de velocidad de  $kM/kD = 2-7$  son típicas. Esta diferencia en velocidad aplicada exitosamente a un compuesto lábil en oxidación de fórmula I puede afectar fuertemente el perfil de dicho compuesto *in vivo* y dar lugar a propiedades farmacocinéticas mejoradas.

10 Al descubrir y mejorar agentes terapéuticos, el técnico versado en la materia busca optimizar parámetros farmacocinéticas mientras se mantienen propiedades *in vitro* deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticas pobres sufren de una labilidad al metabolismo oxidante. Ensayos microsómicos *in vitro* del hígado disponibles ahora suministran información valiosa sobre el curso de este metabolismo oxidante, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos con deuterio de fórmula I con estabilidad mejorada a través de resistencia a tal metabolismo oxidante. Las mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticas de compuestos de fórmula I se 15 obtienen de esta manera y se pueden expresar cuantitativamente en términos de incrementos en la vida media *in vivo* ( $t/2$ ), concentración en el efecto terapéutico máximo (C<sub>max</sub>), área bajo la curva de respuesta de dosis (AUC, por sus siglas en inglés) y F; y en términos de disminución en espacios muertos, dosificación y costo de productos.

20 A manera de ilustración de los de arriba, un compuesto de fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales para metabolismo oxidante, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno enlazados con un átomo de nitrógeno, se prepara como series de análogos en los que se reemplazan diversas combinaciones de átomos de hidrógeno por átomos de deuterio para que algunos, la mayoría o todos los dichos átomos de hidrógeno se reemplacen por átomos de deuterio. Las determinaciones de vida media proporcionan una determinación expedita y exacta del 25 alcance de mejoramiento en resistencia al metabolismo oxidante. De esta manera se determina que la vida media del compuesto originario se puede extender por mucho en 100% como resultado de tal substitución deuterio por hidrógeno.

30 La substitución deuterio por hidrógeno en un compuesto de fórmula I también se puede usar para lograr una alteración favorable en el perfil de metabolito del compuesto originario como una forma de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos indeseados. Por ejemplo, cuando un metabolito tóxico surge a través de una escisión de enlace carbono-hidrógeno, C-H, se espera que el análogo con deuterio disminuya en gran medida o elimina la producción de metabolito indeseado, incluso en el caso cuando la oxidación particular no es un paso determinante de la velocidad. Más información concerniente al estado del arte con respecto a substitución deuterio por hidrógeno se puede encontrar, por ejemplo en Hartzlik *et al.*, J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990; Reider *et al.*, J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987; Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985; Gillette *et al.*, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994; y Jarman *et al.* 35 Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

#### Aplicaciones terapéuticas

40 Además, la invención se relaciona con el uso de compuestos de fórmula I para tratar enfermedades de miocardio.

45 La enfermedad de arteria coronaria es la causa más común de muerte en el mundo occidental. En presencia de una arteria coronaria con estenosis crítica, una disminución de flujo de sangre puede dar lugar a isquemia del miocardio. La iniciación de reperfusión da lugar, dependiendo de la severidad del período isquémico precedente, en un miocardio herido reversible o irreversiblemente, que se caracteriza por una depresión de larga duración o una pérdida irreversible de función contráctil. Dependiendo del tamaño del área de miocardio afectada se puede desarrollar un fallo de corazón agudo o crónico.

50 Un problema clínico particular en el escenario arriba mencionado es el desarrollo de restenosis después de una intervención primariamente exitosa de reperfusión mediante PTCA, incluso después de implantación de stent, trombólisis o implante de desviación (bypass) de arteria coronaria. A partir de estudios experimentales en animales y clínicos existe la evidencia de que en las diferentes enfermedades del corazón arriba mencionadas, es decir, la enfermedad de arteria coronaria misma, daño reversible o irreversible de miocardio por isquemia/reperfusión, fallo de corazón agudo o crónico y restenosis, incluyendo instent-restenosis y stent-en - stent restenosis, los procesos inflamatorios juegan un rol causal. Estos procesos inflamatorios involucran macrófagos residentes e invasivos así como también neutrófilos y 55 células ayudantes TH1 y TH2. Esta respuesta de leucocitos produce el patrón de citoquina característico, que involucra TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, e IL-6, así como también IL-10 e IL-13 (Pulkki KJ: Citoquinas y muerte de cardiomocito. Ann. Med. 1997 29: 339-343. Birks EJ, Yacoub MH: El papel de óxido nítrico y citoquinas en el fallo de corazón. Coron. Artery. Dis. 1997 8: 389-402).

60 La formación de esta especie se ha demostrado en pacientes humanos con isquemia de miocardio. Los modelos animales muestran que la producción de citoquina se correlaciona con la invasión macrófagos y neutrófilos periféricos que pueden dispersar el daño hacia el miocardio aún intacto.

65 El principal jugador en la respuesta de citoquina, sin embargo, es TNF- $\alpha$  que integra respuestas inflamatorias y pro-apoptóticas y tiene adicionalmente un efecto ionotrópico negativo sobre los miocitos cardíacos (Ceconi C, Curello S, Bachetti T, Corti A, Ferrari R: Factor de necrosis tumoral en el fallo de corazón congestivo: ¿un mecanismo de enfermedad para el nuevo milenio? Prog. Cardiovasc. Dis. 1998 41: 25-30. Mann DL: El efecto de factor alfa de necrosis tumoral sobre la estructura y función cardíacas: un cuento de dos citoquinas. J. Card. Fail. 1996 2: S165-

S172. Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli B, *et al*: Implicación del factor de necrosis tumoral en la lesión miocárdica de isquemia - reperfusión. Eur. J. Farmacol. 1993 237: 223-230).

Se han mostrado en modelos animales de infarto de miocardio que se libera rápidamente TNF- $\alpha$  durante la fase de reperfusión (Herskowitz A, Choi S, Ansari AA, Wesselingh S: Expresión de citoquina de mRNA en miocardio postisquémico/con reperfusión. Am. J. Patol. 1995 146: 419-428) y que los efectos protectores de drogas tales como dexamethasona (Arras M, Strasser R, Mohri M, *et al*: Factor alfa de necrosis tumoral se expresa por monocitos/macrófagos que siguen a la microembolización cardiaca y se antagoniza por ciclosporina. Basic. Res. Cardiol. 1998 93: 97-107), ciclosporina A (Arras M, Strasser R, Mohri M, *et al*: Factor alfa de necrosis tumoral se expresa por monocitos/macrófagos que siguen a la microembolización cardiaca y se antagoniza por ciclosporina. Basic. Res. Cardiol. 1998 93: 97-107). Squadrito F, Altavilla D, Squadrito G, *et al*: Ciclosporina-A reduce acumulación de leucocitos y protege contra lesión por reperfusión de isquemia de miocardio en ratas. Eur. J. Farmacol. 1999 364: 159-168) o cloricromo (Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli B, *et al*: El efecto de cloricromo, un derivado de cumarina en la acumulación de leucocito, necrosis del miocardio y producción de TNF-alfa en lesión de isquemia-reperfusión del miocardio. Life Sci. 1993 53: 341-355) corresponde con una reducción de TNF- $\alpha$  circulante. Los inhibidores PDE IV de fórmula I son antagonistas potentes de producción de macrófago y citoquina de célula T. Ellos también inhiben la proliferación de células T. consecuentemente, la inhibición de PDE 4 puede tener un efecto benéfico en aquellas enfermedades del miocardio que están ligadas casualmente a la producción de citoquina y a los procesos inflamatorios. Comparados con los inhibidores PDE 3 y antes con el inhibidor PDE 4 Rolipram, los inhibidores PDE-4 preferidos están desprovistos de efectos laterales hemodinámicas que pueden ser limitantes de dosis para el tratamiento de la mayoría de desórdenes cardiovasculares.

La invención se basó en el objeto de descubrir nuevos usos de compuestos que tienen propiedades valiosas, especialmente aquellas que se pueden usar para preparar medicamentos.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I y sus sales combinan propiedades farmacológicas muy valiosas con buena tolerabilidad para el tratamiento de enfermedades del miocardio.

Preferiblemente, la invención suministra el uso de compuestos de fórmula I para preparar un medicamento para tratar enfermedades del miocardio, cuando dichas enfermedades del miocardio muestran características inflamatorias e inmunológicas.

De la manera más preferible, la invención suministra el uso de los compuestos de fórmula I para preparar un medicamento para tratar la enfermedad de arteria coronaria, lesión reversible o irreversible de miocardio por isquemia (reperfusión, fallo agudo o crónico del corazón y restenosis, incluyendo estenosis por intro-restricción y restenosis de restricción-restricción.

Preferiblemente, la invención suministra el uso de compuestos de fórmula I para preparar un medicamento en el tratamiento o prevención de una o más enfermedades seleccionadas del grupo de enfermedades, desórdenes y condiciones que consisten en: asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o asma que es un miembro seleccionado del grupo consistente en asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma atópica, bronquial mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por disturbios patofisiológicos; asma extrínseca causada por factores ambientales; asma esencial de causa desconocida o no aparente; asma no atópica; asma bronquítica; asma enfisematoso, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional, asma infecciosa causada por infección bacteriana, fungosa, de protozoo o viral; asma no alérgica; asma incipiente, síndrome de infante con resoplido, broncoconstricción crónica o aguda; bronquitis crónica; pequeña obstrucción de vías aéreas; enfisema; enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías aéreas de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o una enfermedad de vías aéreas obstructiva o inflamatoria que es un miembro seleccionado del grupo consistente de asma, neumoconiosis, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés); COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada con la misma; COPD que se caracteriza por obstrucción irreversible progresiva; síndrome de distensión respiratoria de adulto (ARDS, por sus siglas en inglés) y exacerbación de hiperreactividad consecuente con otra terapia de droga; neumoconiosis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, o neumoconiosis que es un miembro seleccionado del grupo consistente en aluminosis o enfermedad de trabajadores de bauxita; antracosis o asma de mineros; asbestosis o asma de tubero de vapor; calciosis o enfermedad de pedernal; ptilosis causada por inhalación de polvo de plumas de aveSTRUZ, siderosis causada por la inhalación de partículas de hierro; silicosis o enfermedad de molinero; bisinosis o asma de polvo del algodón; neumoconiosis; bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o bronquitis que es un miembro seleccionado del grupo consistente de bronquitis aguda; bronquitis laringotraqueal aguda; bronquitis araquídica; bronquitis catarral; bronquitis de croupus; bronquitis seca; bronquitis asmática infecciosa; bronquitis productiva; bronquitis por estafilococo o estreptococo; bronquitis vesicular; bronquiectasis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o bronquiectasis que es miembro seleccionado del grupo consistente de bronquiectasis cilíndrica; bronquiectasis saculada, bronquiectasis fusiforme, bronquiectasis capilar, bronquiectasis quística; bronquiectasis seca, bronquiectasis folicular. Rinitis alérgica de temporada, o rinitis alérgica perenne, o sinusitis de cualquier tipo; etiología o patogénesis o sinusitis que es un miembro seleccionado del grupo consistente de sinusitis purulenta o no purulenta; sinusitis aguda o crónica; y sinusitis etmoides, frontal, maxilar o esfenoides; artritis reumatoide de cualquier tipo, etiología o patogénesis o artritis reumatoide que es un miembro seleccionado del grupo consistente de artritis aguda, artritis gotosa aguda, artritis inflamatoria crónica; artritis degenerativa, artritis infecciosa; artritis Lyme, artritis proliferativa, artritis psoriática y artritis vertebral; gota y fiebre y dolor asociado con inflamación; un desorden relacionado con eosinofilo de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o un desorden relacionado con eosinofilo que

es un miembro seleccionado del grupo consistente de eosinofilia, eosinofilia de infiltración pulmonar; síndrome de Loffier's; neumonía eosinofílica crónica, eosinofilia pulmonar tropical; aspergilosis bronconeumónica; aspergiloma; granulomas que contienen eosinófilos; angitis granulomatosa alérgica o síndrome de Churg-Strauss; poliarteritis nodosa (PAN, por sus siglas en inglés), vasculitis necrotizante sistémica; dermatitis atópica, o dermatitis alérgica, o eczema alérgica o atópica; urticaria de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o urticaria que es un miembro seleccionado del grupo consistente en urticaria mediada por inmunidad; urticaria mediada por complemento; urticaria inducida por material urticariogénico; urticaria inducida por agente físico; urticaria inducida por stress; urticaria idiomática; urticaria aguda; urticaria crónica; angioedema; urticaria colinérgica; urticaria fría en la forma dominante autosomal o en la forma adquirida; urticaria por contacto; urticaria gigante y urticaria popular; Conjuntivitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o conjuntivitis que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en conjuntivitis actínica; conjuntivitis catarral aguda; conjuntivitis contagiosa aguda; conjuntivitis alérgica; conjuntivitis atópica; conjuntivitis catarral crónica; conjuntivitis purulenta y conjuntivitis vernal; uveitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o uveitis que es un miembro seleccionado del grupo consistente en inflamación de toda o parte de la uvea; uveitis anterior, iritis, ciclítos, iridociclitis, uveitis granulomatosa; uveitis no granulomatosa; uveitis facoantigénica; uveitis posterior; coroiditis y corioretinitis; psoriasis; esclerosis múltiple de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o esclerosis múltiple que es un miembro seleccionado del grupo consistente de esclerosis primaria progresiva múltiple; y esclerosis múltiple remitente con recaída; enfermedades autoinmunes/inflamatorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o una enfermedad autoinmune/inflamatoria que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en desórdenes hematológicos autoinmunes; anemia hemolítica; anemia aplástica; anemia de puras células rojas; purpura trombocitopénica idiomática; lupus eritematosis sistémico; policondritis, escleroderma; granulomatosis de Wegener; dermatomiositis, hepatitis activa crónica; miastenia gravis; síndrome de Steven-Johnson; esprue idiopático; enfermedades del intestino inflamatorias autoinmunes; colitis ulcerativa; enfermedad de Crohn, oftalmopatía endocrina; enfermedad de Grave; sarcoidosis; alveolitis; neumonitis de hipersensibilidad crónica; cirrosis biliar primaria; diabetes juvenil o diabetes mellitus tipo 1; uveitis anterior; granulomatosa o uveitis posterior; queratoconjuntivitis sicca; queratoconjuntivitis epidémica; fibrosis pulmonar intersticial difusa o fibrosis de pulmones intersticial; fibrosis pulmonar idiomática; fibrosis quística; artritis psoriática; glomerulonefritis con o sin síndrome nefrótico; glomerulonefritis aguda; síndrome nefrótico idiomático; neuropatía de cambio mínimo; enfermedades de la piel inflamatorias/hiperproliferativas; psoriasis; dermatitis atópica; dermatitis por contacto; dermatitis por contacto alérgica; pénfigo familiar benigno; eritematosa pénfigo, pénfigo foliáceo y pénfigo vulgaris; prevención de rechazo alogénico de implantes siguiente un trasplante de órgano; enfermedad de intestino inflamatoria (IBD, por sus siglas en inglés) de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o enfermedad de intestino inflamatoria que es un miembro seleccionado del grupo consistente de colitis ulcerativa (UC, por sus siglas en inglés); colitis colagenosa; colitis poliposa; colitis transmural; y enfermedad de Crohn (CD por sus siglas en inglés); choque séptico de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o choque séptico que es un miembro seleccionado del grupo consistente de fallo renal, fallo renal agudo; caquexia; caquexia de malaria; caquexia de hipofisis; caquexia urémica; caquexia cardiaca; caquexia suprarrenal o enfermedad de Addison; caquexia cancerosa; y caquexia como una consecuencia de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH); lesión de hígado; hipertensión pulmonar; e hipertensión pulmonar inducida por hipoxia; enfermedades de pérdida de hueso; osteoporosis primaria y osteoporosis secundaria; desórdenes del sistema nervioso central de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o un desorden del sistema nervioso central que es un miembro seleccionado del grupo consistente en depresión; enfermedad de Parkinson; deterioro de aprendizaje y memoria; disquinesia tardía, dependencia de drogas, demencia arterioesclerótica; y demencias que acompañan corea de Huntington, la enfermedad de Wilson, parálisis agitans, y atropía talámica; infección, especialmente infección por virus donde tales virus aumentan la producción de TNF- $\alpha$  en su huésped o donde tales virus son sensibles a la sobreregulación de TNF- $\alpha$  en su huésped para que su replicación u otras actividades vitales se impacten adversamente, incluyendo un virus que es miembro seleccionado del grupo consistente de VIH-1, VIH-2 y VIH-3; citomegalovirus, CMV; influenza; adenovirus; virus Herpes, incluyendo Herpes zoster y Herpes simples; infecciones por levaduras y hongos donde dicha levadura y hongos son sensibles a la sobreregulación por TNF- $\alpha$  o sacar producción de TNF- $\alpha$  en su huésped, por ejemplo meningitis por hongos; particularmente cuando se administra en conjunto con otras drogas de elección para el tratamiento de infecciones sistémicas por levaduras y hongos, incluyendo sin limitarse a polimixinas, por ejemplo Polimicina B; imidazoles, por ejemplo clotrimazol, econazol, miconazol y ketoconazol; triazoles, por ejemplo fluconazol e itraconazol; y anfotericinas, por ejemplo Anfotericina B y Anfotericina B de liposoma; lesión por isquemia-reperfusión; diabetes autoinmune; autoinmunidad retinal; leucemia linfocítica crónica; infecciones por VIH; lupus eritematoso; enfermedad de riñón y uretra; desórdenes urogenitales y gastrointestinales; y enfermedades de próstata.

En particular, los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento de (1) enfermedades y condiciones inflamatorias que comprenden: inflamación de articulaciones, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, glomerulonefritis, dermatitis y enfermedad de Crohn; (2) enfermedades y condiciones respiratorias que comprenden: asma, síndrome de distensión respiratoria aguda, enfermedad inflamatoria pulmonar aguda, bronquitis crónica, enfermedad de vías aéreas obstructiva, y silicosis; (3) enfermedades y condiciones infecciosas que comprenden: sepsis, choque séptico, choque endotóxico, gram negativo, sepsis, síndrome de choque tóxico, fiebre y mialgias debido a infección bacterial, viral o por hongos, e influenza; (4) enfermedades y condiciones inmunes que comprenden: diabetes autoinmune; lupus eritematoso sistémico, implante vs. reacción de huésped, rechazo de trasplante alogénico, esclerosis múltiple, psoriasis, y rinitis alérgica; y (5) otras condiciones que comprenden: enfermedades de resorción de hueso; daño de repercusión, caquexia secundaria a infección o malignidad; caquexia secundaria a síndrome de inmuno-deficiencia adquirida humana (SIDA), infección de virus de inmunodeficiencia humana o complejo relacionado con SIDA (ARC, por sus siglas en inglés); formación queolloide, formación de tejido de cicatriz; diabetes mellitus tipo 1; y leucemia.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula 1 junto con uno o más miembros seleccionados del grupo consistente en lo siguiente:

- (a) inhibidores de biosíntesis de leukotriene: inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) y antagonistas de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP, por sus siglas en inglés) seleccionados del grupo consistente de zileuton; ABT-761; fenleuton; teboxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-substituido) tiofen-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-tert-butilfenol hidrazonas; la clase de metoxitetrahidropiranos que incluye Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661 y la clase a la que pertenece; la clase de compuestos de 2-ciano-naftaleno substituidos por piridinilo a la que pertenece L 739,010; la clase de compuestos de 2-cianoquinolina a la que pertenece L-746,530; las clases de compuestos de indol y quinolina a las que pertenecen MK-591, MK-886 y BAY x 1005; (b) antagonistas receptores para leukotrienes LTB4, LTC4, LTD4 y LTE4 seleccionadas del grupo consistente en la clase de compuestos de fenotiazin-3-ona a la que pertenece L-651,392; la clase de compuestos de amidino a la que pertenece CGS-25019c; la clases de benzoxaolaminas a las que pertenece ontazolast; la clase de bencencarboximidamidas a la que pertenece BIIL 284/260; y las clases de compuestos a las que pertenecen zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195; (c) inhibidores de PDE4; (d) inhibidores de 5-Lipoxigenasa (5-LO); o antagonistas de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP, por sus siglas en inglés); (e) inhibidores duales de 5-lipoxigenasa (5-LO) y antagonistas factor activador de plaqueta (PAF, por sus siglas en inglés); (f) antagonistas de leukotriene (LTRAs) que incluyen antagonistas de LTB4, LTC4, LTD4, y LTE4; (g) antihistamínico H<sub>1</sub> antagonistas receptores que incluyen cetirizina, loratadina, desoratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, y clorfeniramina; (h) antagonistas de receptor de H<sub>2</sub> gastroprotector; (i) agentes simpatomiméticos de vasoconstrictor agonista de adrenoreceptor  $\alpha$ 1 y  $\alpha$ 2 administrados oral o tópicamente para uso descongestionante que incluyen propil hexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, hidrocloruro de nafazolina, hidrocloruro de oximetazolina, hidrocloruro de tetrahidrozolina, hidrocloruro de xilometazolina, e hidrocloruro de etilonrepinefrina; j) agonistas de adrenoreceptor  $\alpha$ 1 y  $\alpha$ 2 en combinación con inhibidote de 5-lipoxigenasa (5-LO); (k) agentes anticolinérgicos que incluyen bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina; (l) agonistas de adrenoreceptor  $\beta$ 1 hasta  $\beta$ 4 que incluyen etaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, y pirbuterol; (m) metiloxantaninas que incluyen teofilina y aminofilina; (n) cromoglicato de sodio; (o) antagonistas de receptor muscarínico (M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, y M<sub>3</sub>); (p) inhibidores de COX-1 (NSAIDs); inhibidores selectivos de COX-2 que incluyen rofecoxib; y óxido nítrico de NSAIDs; (q) mimética de factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-1); (r) ciclesonida; (s) glucocorticoïdes inhaladas con efectos laterales sistémicos reducidos que incluyen prednisona, prednisolona, flunisolida, acetonida de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, y furoato de mometasona; (t) inhibidores de triptasa; (u) antagonistas de factor activador de plaquetas (PAF, por sus siglas en inglés); (v) anticuerpos monoclonales contra entidades endógenas inflamatorias; (w) IPL 576; (x) agentes de factor de necrosis antitumoral (TNF $\alpha$ ) incluyendo Etanercept, Infliximab, y D2E7; (y) DMARDs incluyendo Leflunomida; (z) péptidos de TCR; (aa).

- Inhibidores de enzima convertidora de intereuquina (ICE); (bb) inhibidores de IMPDH; (cc) antagonistas de inhibidores de moléculas de adhesión que incluyen VLA-4; (dd) catepsinas; (ee) inhibidores de MAP quinasa; (ff) inhibidores de glucosa-6 fosfato dehidrogenasa; (gg) antagonistas de receptores kinin-131 y B2; (hh) oro en forma de un grupo aurotio junto con varios grupos hidrofílicos; (ii) agentes inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina, azatioprina, y metotrexato; (jj) agentes antigotosos, por ejemplo colquicina; (kk) inhibidores de xantina oxidasa, por ejemplo allopurinol; (II) agentes uricosuricos, por ejemplo probenecid, sulfpirazona y benzborazona; (mm) agentes antineoplásicos, especialmente drogas antimicóticos que incluyen alcaloides vinca tales como vinblastina y vincristina; (nn) hormona de crecimiento secretagogues; (oo) inhibidores de matriz metaloproteasas (MMPs), es decir las estromelisinas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como también aggrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11); (pp) factor de crecimiento transformador (TGFP, por sus siglas en inglés); (qq) factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF, por sus siglas en inglés); (rr) factor de crecimiento fibroblástico, por ejemplo, factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF); (ss) factor estimulante de colonia macrófaga granulocítica (GM-CSF); (tt) capsaicina; (uu) antagonistas de receptor de Taquicinina NK1 y NK3 seleccionados del grupo consistente en NKP-608C; SB233412 (talnetant); y D-4418; y (vv) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo consistente de UT-77 y ZD-0892.

- La presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula I junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales para ser co-administrados a un paciente para obtener algún resultado terapéutico deseado final. El segundo, etc. agente terapéutico también puede ser uno o más compuestos tal como se describe arriba o uno o más inhibidores de PDE4 conocidos en el arte y descritos con detalle aquí. Más típicamente, el segundo, etc. agente terapéutico se seleccionará de una clase diferente de agentes terapéuticos. Estas selecciones se describen en detalle abajo.

- Como aquí se usa, los términos “co-administración”, “co-administrado” y “en combinación con”, en referencia a los compuestos de fórmula I y a uno o más de otros agentes terapéuticos están destinados para significar y se refieren e incluyen lo siguiente: (a) administración simultánea de tal combinación de compuesto(s) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente con necesidad de tratamiento, cuando tales compuestos se formulan juntos en una forma de dosis individual que libera dichos componentes a substancialmente el mismo tiempo a dicho paciente; (b) administración substancialmente simultánea de tal combinación de compuesto(s) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente con necesidad de tratamiento, cuando tales componentes son formulados aparte uno de otro en formas de dosificación separadas que se ingieren a substancialmente el mismo tiempo por dicho paciente después de lo cual dichos componentes se

liberan a substancialmente el mismo tiempo a dicho paciente. (c) administración secuencial de tal combinación de compuesto(s) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente con necesidad de tratamiento cuando tales componentes se formulan por aparte uno de otro en formas de dosificación separadas que se ingieren en tiempos consecutivos por dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre cada ingesta después de lo cual dichos componentes se liberan en tiempos substancialmente diferentes a dicho paciente; y (d) administración secuencial de tal combinación de compuesto(s) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente con necesidad de tratamiento cuando tales componentes se formulan juntos en una forma de dosificación individual que libera tales componentes de una manera controlada después de lo cual éstos se ingieren de manera simultánea, consecutiva y/o solapada al mismo y/o diferente tiempo por dicho paciente.

10 *Combinaciones con inhibidores de biosíntesis de leukotriene: inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) y antagonistas proteína activadora de 5-lipoxigenase (FLAP)*

Uno o más de los compuestos de fórmula I se usa en combinación con inhibidores de biosíntesis de leukotriene, 15 es decir inhibidores de 5-lipoxigenasa y/o antagonistas de proteína activadora de 5-lipoxigenasa, para formar realizaciones de la presente invención. La 5-Lipoxigenasa (5-LO) es uno de dos grupos de enzimas que metabolizan ácido araquidónico y el otro grupo son las ciclooxygenasas, COX-1 y COX-2. La proteína activadora de 5-lipoxigenasa es una proteína enlazada con membrana de 18 kDa que se enlaza con araquidonato, la cual estimula la conversión ácido araquidónico celular por parte de 5-lipoxigenasa. El ácido araquidónico se convierte a ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE) y esta ruta eventualmente conduce a la producción de leukotrienes inflamatorios; en consecuencia, 20 bloquear la proteína activadora de 5-lipoxigenasa o la enzima misma de 5-lipoxigenasa proporciona un objetivo deseable para intervenir de manera beneficiosa con esa ruta. Un inhibidor de 5-lipoxigenasa así es zileuton.

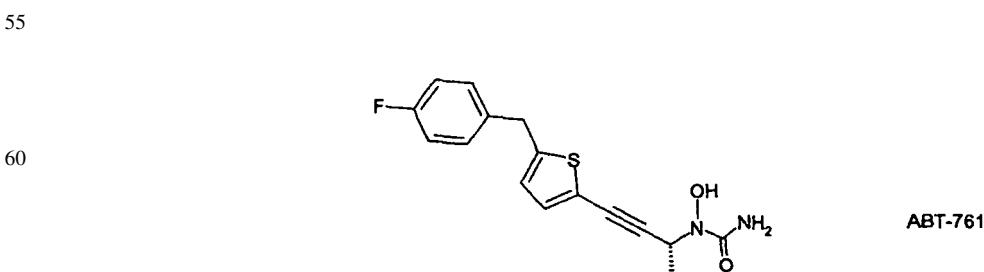
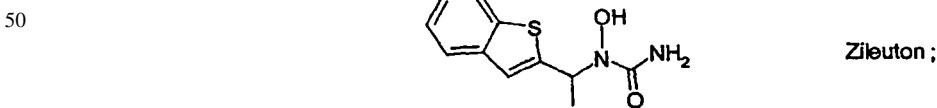
Entre las clases de inhibidores de síntesis de leukotriene que son útiles para formar combinaciones terapéuticas 25 con los compuestos de fórmula I están los siguientes:

(a) agentes activos de redox que incluyen N-hidroxiureas; ácidos de N-alquilo-hidroxamida; selenita; hidroxibenzofuranos; hidroxilaminas; y cateoles; ver Ford-Hutchinson *et al.*, "5-Lipoxigenase," Ann. Rev. Biochem. 63, 383-417, 1994; Weitzel y Wendel, "Selenoenzymas regulan la actividad de leucocito 5-lipoxigenase por medio del tono de peróxido", J. Biol. Chem. 268, 6288-92, 1993; Björnstedt *et al.* "Selenita incubada con NADPH y reductasa de tioredoxina de mamíferos produce selenuro que inhibe lipoxigenasa y cambia el espectro de resonancia de spin electrónico del sitio activo del hierro", Biochemistry 35, 8511-6, 1996; y Stewart *et al.*, "Relaciones de estructura -actividad de inhibidores de N-hidroxiurea 5-lipoxigenasa" J. Med. Chem. 40, 1955-68, 1997;

35 (b) Se ha descubierto que agentes y compuestos alquilantes que reaccionan con grupos SH inhiben la síntesis de leukotriene *in Vitro*; ver Larsson *et al.*, "Efectos de 1-cloro-2,4,6-trinitrobenceno sobre la actividad de 5-lipoxigenasa y la síntesis de leukotriene celular", Biochem. Farmacol. 55, 863-71, 1998; e

40 (c) inhibidores competitivos de 5-lipoxigenasa, basados en estructuras de tiopiranoindol y metoxialquil-tiazol que pueden actuar como inhibidores no-redox de 5-lipoxigenase; ver Ford-Hutchinson *et al.*, *Ibid.*; y Hamel *et al.*, "Nafthalenos substituidos (piridulmetoxi) como potentes y oralmente activos inhibidores de 5-lipoxigenasa, síntesis, perfil biológico y farmacocinética de L-739,01 0" J. Med. Chem. 40, 2866-75, 1997.

45 La observación de que araquidonoil hidroxiamato inhibe 5-lipoxigenasa ha conducido al descubrimiento de inhibidores útiles selectivos de 5-lipoxigenasa tales como los derivados de N-hidroxiurea zileuton y ABT-761, representados abajo:

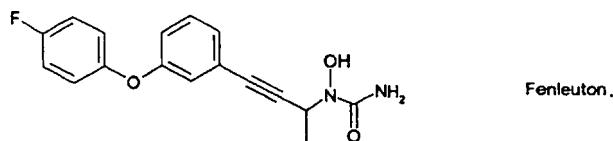


65

ES 2 268 157 T3

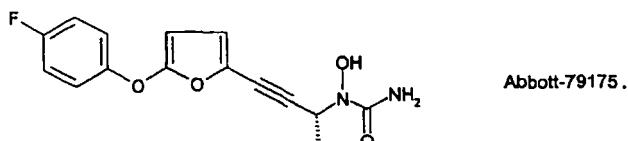
Otro compuesto de N-hidroxiurea es fenleuton (Abbott-76745):

5



10 Otro compuesto de N-hidroxiurea es Abbott-79175

15

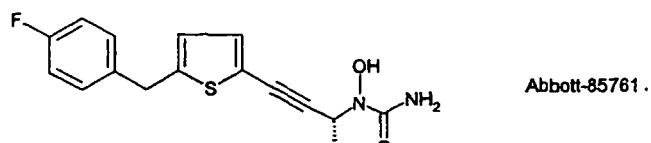


20 Abbott-79175 no tiene una duración de acción más tiempo que zileuton; Brooks *et al.* J. Farm. Exp. Therapeut 272 724, 1995.

30

Otro compuesto más de N-hidroxiurea es Abbott-85761

25



35

Abbott-85761 es suministrado al pulmón por administración en aerosol de una formulación homogénea, físicamente estable y casi monodispersa; Gupta *et al.*, "Suministro pulmonar del inhibidor de 5-lipoxigenasa, Abbott-85761, en perros beagle", International Journal of Pharmaceutics 147, 207-218, 1997.

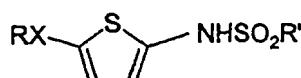
40

Fenleuton, Abbott-79175, Abbott-85761 o cualquiera de los derivados de los mismos descritos arriba o de tepoxalina se combinan con los compuestos de fórmula I para formar realizaciones de la presente invención.

45

Desde la elucidación de la ruta biosintética de 5-LO ha habido un debate continuo sobre si el más ventajoso inhibir la enzima de 5-lipoxigenasa o antagonizar los receptores de leukotriene péptido- o no-péptido. Los inhibidores de 5-lipoxigenase se consideran superiores a los antagonistas de receptor de LT, ya que los inhibidores de 5-lipoxigenase bloquean la acción del espectro completo de los productos de 5-LO, mientras que los antagonistas de LT producen efectos más estrechos. Sin embargo, las realizaciones de la presente invención incluyen combinaciones de los compuestos de fórmula I con antagonistas de LT así como también inhibidores de 5-LO, como se describe abajo. Los inhibidores de 5-lipoxigenase que tienen estructuras químicas que difieren de las clases de N-hidroxiureas y ácidos hidroxámicos descritos arriba se usan también en combinación con los compuestos de la fórmula I para formar otras realizaciones de la presente invención. Un ejemplo de una clase así de diferente son las N-(5-substituidas)-thiopheno-2-alquilsulfonamidas de la siguiente fórmula

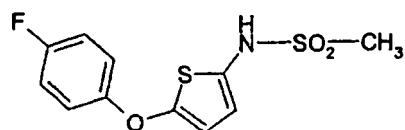
50



55

donde X es O o S; R' es metilo, iso-propilo, n-butilo, n-octilo, o fenilo; y R es n-pentilo, ciclohexilo, fenilo, tetrahidro-1-naftilo, 1- o 2-naftilo, o fenilo mono- o di-substituido por Cl, F, Br, CH3, OCH3, SCH3, SO2CH3, CF3, o isopropilo. Un compuesto preferido es

60



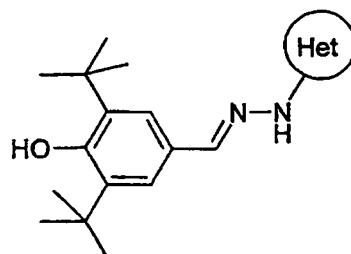
65

Una descripción más de estos compuestos se puede encontrar en Beers *et al.*, "N-(5-substituidos) thiopheno-2-alquilsulfonamidas como inhibidores potentes de 5-lipoxigenasa" Bioorganic & Medicinal Chemistry 5-(4), 779-786, 1997.

ES 2 268 157 T3

Otra clase distinta de inhibidores de 5-lipoxigenasa es aquella de las hidrazonas 2,6-di-tert-butilofenol descritas en Cuadro *et al.*, "Síntesis y evaluación biológica de 2,6-di-tert.-butilofenol hidrazonas como inhibidores de la 5-lipoxigenasa", *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 6, 173-180, 1998. Los compuestos de este tipo se representan por

5



10

15

Donde "Het" es benzoxazol-2-ilo; benzotiazol-2-ilo; piridin-2-ilo; pirazin-2-ilo; pirimidin-2-ilo; 4-fenilopirimidin-2-ilo; 4,6-difenilopirimidin-2-ilo; 4-metilopirimidin-2-ilo; 4,6-dimetilopirimidin-2-ilo; 4-butilopirimidin-2-ilo; 4,6-dibutilopirimidin-2-ilo; y 4-metil-6-fenilpirimidin-2-ilo.

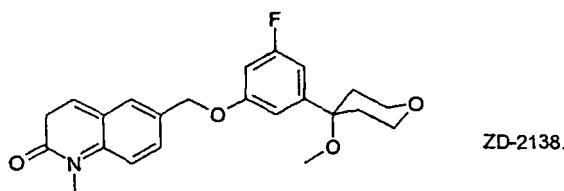
20

Las N-(5-substituidas)-tiofen-2-alquilsulfonamidas o las 2,6-di-tert-butilfenol hidrazonas o cualquiera de los derivados de las mismas se combinan con los compuestos de la fórmula I mencionada arriba para formar realizaciones de la presente invención.

25

Una clase distinta más de inhibidores de 5-lipoxigenasa es aquella de los metoxitetrahidropiranos a los que Zeneca ZD-2138 pertenece

30



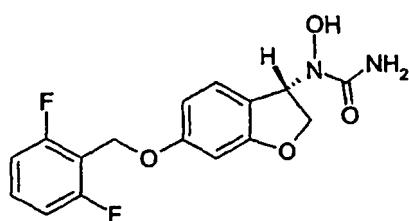
35

ZD-2138 es altamente selectiva y altamente activa oralmente en un número de especies y se ha evaluado en el tratamiento de asma y artritis reumatoide mediante administración oral. Más detalles concerniente a ZD-2138 y sus derivados se divulan en Crawley *et al.*, *J. Med. [0094] Chem.*, 35, 2600, 1992; y Crawley *et al.*, *J. Med. Chem.* 36, 295, 1993.

40

Otra clase distintiva de inhibidores de 5-lipoxigenasa es aquella a la cual pertenece el compuesto de SmithKline Beecham SB-210661

45

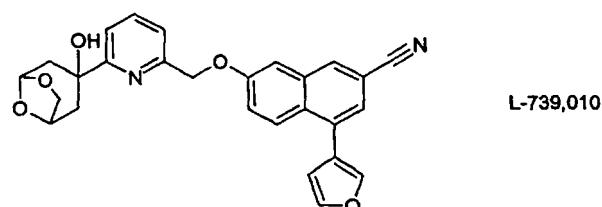


50

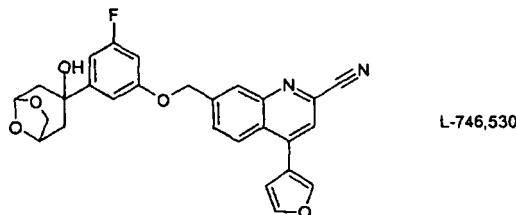
55

Otras dos clases más distintivas y relacionadas de inhibidores de 5-lipoxigenasa comprenden una serie de compuestos substituidos por piridinilo de 2-cianonaftaleno y una serie de compuestos de 2-cianoquinolina descubiertos por Merck Frosst. Estas dos clases de inhibidores de 5-lipoxigenasa se ejemplifican por L-739,010 y L-746,530, respectivamente:

60



65



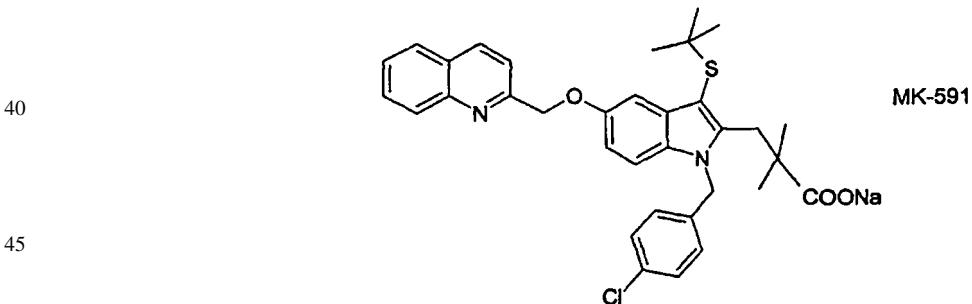
10 Los detalles concernientes a L-739,010 y L-746,530 se divultan en Dubé *et al.*, "Quinolinas como inhibidores potentes de 5-lipoxigenasa: síntesis y perfil biológico de L-746,530," Bioorganic & Medicinal Chemistry 8, 1255-1260, 1998; y en WO 95/03309 (Friesen *et al.*).

15 La clase de metoxitetrahidropiranos que incluye Zeneca ZD-2138; o el compuesto de plomo SB-210661 y la clase a la que pertenece; o la serie de compuestos substituidos por piridinilo de 2-cianonaftaleno a los que pertenece L 739,010, o la serie de compuestos de 2-cianoquinolina a los que pertenece L-746,530; o cualquiera de los derivados descritos arriba de cualquiera de las clases arriba mencionada, se combinan con los compuestos de fórmula I para formar realizaciones de la presente invención.

20 Adicionalmente a la enzima de 5-lipoxigenasa, el otro agente endógeno que juega un rol significativo en la biosíntesis de la leukotrieno es la proteína activadora de lipoxigenasa (FLAP). Este rol es indirecto en contraste con el rol directo de la enzima de la 5-lipoxigenasa (FLAP). Sin embargo, los antagonistas de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa se emplean para inhibir la síntesis celular de leukotrienos, y como tales también se usan en combinación con los compuestos de fórmula I para formar realizaciones de la presente invención.

25 Los compuestos que se enlazan con la proteína activadora de 5-lipoxigenasa y de esta manera bloquean la utilización del fondo endógeno de ácido arquidónico que está presente se han sintetizado a partir de estructuras de indol y quinolina; ver Ford-Hutchinson *et al.*, *Ibid.*; Rouzer *et al.* "WK-886, un inhibidor específico de biosíntesis de leukotrieno, potente y específico, bloquea y revierte la asociación de membrana de 5-lipoxigenasa en leucocitos requeridos en ionofora" J. Biol. Chem. 265, 1436-42, 1990; y Gorenne *et al.*, "{Ácido acético de (R)-2-quinolin-2-il-metoxi) fenilo)-2-ciclopentilo} (BAY x1005), un inhibidor potente de síntesis de leukotrieno: efectos sobre un requerimiento anti-IgE en vías aéreas humanas" J. Farmacol. Exp. Ther. 268, 868-72, 1994.

35 MK-591, que se ha designado como quiflipon de sodio, se representa abajo



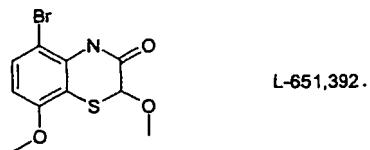
50 Las clases de compuestos de indol y quinolina arriba mencionadas y los compuestos específicos MK-591, IVIK-886, y BAY x 1005 a las cuales ellos pertenecen, o cualquiera de los derivados arriba descritos de cualquiera de las clases arriba mencionadas se combinan con los compuestos de fórmula I para formar realizaciones de la presente invención.

55 Combinaciones con antagonistas de receptor para leukotrienos  $LTB_4$ ,  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  y  $LTE_4$

Uno o más compuestos de la fórmula I se usa en combinación con antagonistas de receptor para leukotrienos  $LTB_4$ ,  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  y  $LTE_4$ . Los más significativos de estos leukotrienos en términos de mediar una respuesta inflamatoria son  $LTB_4$  y  $LTD_4$ . Las clases de antagonistas para los receptores de estos leukotrienos se describen en los párrafos que siguen.

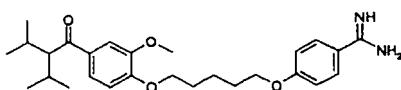
60 4-Bromo-2,7-diometoxi-3H-fenotiazin-3-onas, incluyendo L-651,392, son antagonistas de receptor potentes para  $LTB_4$  que se describen en US 4,939,145 (Guindon *et al.*) y US 4,845,083 (Lau *et al.*)

ES 2 268 157 T3



14

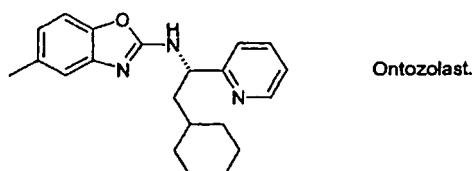
Una clase de compuestos de amidino que incluye CGS-25019c se describe en US 5,451,700 (Morrissey and Suh); US 5,488,160 (Morrissey); y US 5,639,768 (Morrissey and Suh). Estos antagonistas de receptor para LTB4 se tipifican por CGS-25019c, el cual se representa abajo:



15

CCS-25019c

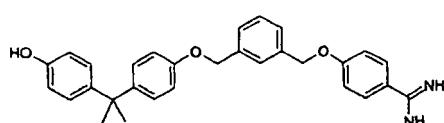
20 Ontazolast, un miembro de una clase de benzoxaolaminas que son antagonistas de receptor para LTB<sub>4</sub>, se describe en EP 535 521 (Anderskewitz et A):



30

El mismo grupo de trabajadores también ha descubierto una clase de bencencarboximidamidas que son antagonistas de receptor para LTB<sub>4</sub>, descritos en WO 97/21670 (Anderskewitz *et al.*); y WO 98/11119 (Anderskewitz et I.); y que se tipifican por BIIl 284/260:

35

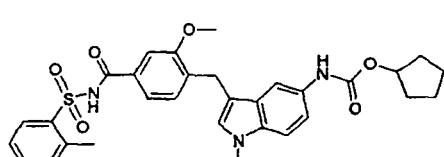


40

BILL 284/260

45 Zafirlukast es un antagonista de receptor para LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, y LTE<sub>4</sub> que se vende comercialmente bajo el nombre de Accolate®. Pertenece a una clase de derivados de amida heterocíclica descrita en US 4,859,692 (Bernstein *et al.*); US 5,319,097 (Holohan and Edwards); US 5,294,636 (Edwards and Sherwood); US 5,482,963; US 5,583,152 (Bernstein *et al.*) y US 5,612,367 (Timko *et al.*):

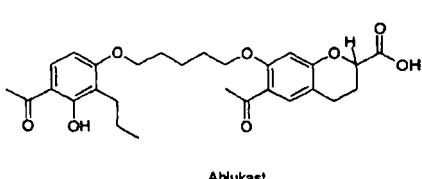
50



55

### Zařízení

Ablkast es un antagonista receptor para  $LTD_4$  que se designó Ro 23-3544/001:

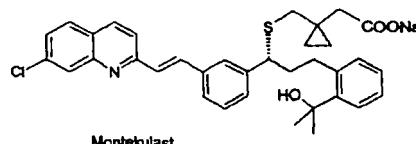


65

## Abhukast

Montelukast es un antagonista de receptor para LTD<sub>4</sub> que se vende comercialmente bajo el nombre de Singulair® y se describe en US 5,565,473:

5



10

Otros antagonistas de receptor para LTD<sub>4</sub> incluyen pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

15

La clase de compuestos arriba mencionada fenotiazin-3-ona que incluye L-651,392; La clase de compuestos de amidino que incluye CGS-25019c; la clase de benzoaxolaminas que incluye Ontazolast; la clase de benzencarboximidas que se tipifica por BIIL 284/260; los derivados heterocíclicos de amida que incluyen Zafirlukast; Ablukast y Montelukast y las clases de compuestos a las que pertenecen; o cualquiera de los derivados descritos arriba de cualquiera de las clases arriba mencionadas se combinan con los compuestos de fórmula I para formar realizaciones de la presente invención.

20

*Combinaciones con otros agentes terapéuticos*

25

Uno o más compuestos de fórmula I se usan juntos con otros agentes terapéuticos como también con agentes no terapéuticos para formar combinaciones que son otras realizaciones de la presente invención y que son útiles en el tratamiento de un número significativo de diferentes enfermedades, desórdenes y condiciones descritas aquí. Dichas realizaciones comprenden uno o más compuestos de fórmula I junto con uno o más de los siguientes:

30

(a) inhibidores de PDE<sub>4</sub>;

35

(b) inhibidores de 5-Lipoxigenasa (5-LO); o antagonistas de proteína activadoras de 5-lipoxigenasa (FLAP);

(c) Inhibidores duales de 5-lipoxigenasa (5-LO) y antagonistas de factor activador de plaqueta (PAF);

40

(d) Antagonistas de leukotrieno (LTRAs) incluyendo antagonistas de LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>;

(e) Antagonistas de receptor antihistamínico H1 incluyendo cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastin y clorfeniramina;

45

(f) Antagonistas de receptor H<sub>2</sub> gastroprotector;

(g) agentes simpatomiméticos vasoconstrictores agonistas de adrenoceptor  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  administrados oral o tópicamente para uso descongestionante, incluyendo propilohexedrina, fenilefrina, fenilopropanolamina, pseudoefedrina, hidrocloruro de nafazolina, hidrocloruro de oximetazolina, hidrocloruro de tetrahidrozolina, hidrocloruro de xilometazolina y hidrocloruro de etilonrepinefrina;

50

(h) agonistas de adrenoceptor  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  en combinación con inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO);

(i) Agentes anticolinérgicos que incluyen bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina;

55

(j) Agonistas de adrenoceptor  $\beta 1$  a  $\beta 4$  que incluyen metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pирbuterol;

(k) Teofilina and aminofilina;

60

(l) Cromoglicato de sodio;

(m) Antagonistas de receptor muscarínico (M1, M2 y M3);

65

(n) Inhibidores de COX-1 (NSAIDs); inhibidores selectivos de COX-2 que incluyen rofecoxib; y óxido nítrico NSAIDs;

(o) Mimética de factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-1);

70

(p) Ciclesonida;

- (q) Glucocorticoides inhalada con efectos lateral sistémicos, incluyendo prednisona, prednisolona, flunisolida, acetonida de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, y furoato de mometasona;
- 5 (r) Inhibidores de triptasa;
- (s) Antagonistas de factor activador de plaqueta (PAF);
- 10 (t) Anticuerpos monoclonales activos contra cantidades inflamatorias endógenas;
- 10 (u) IPL 576;
- 15 (v) Agentes de factor de necrosis anti-tumoral Anti-tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) que incluyen Etanercept, Infliximab, y D2E7;
- 15 (w) DMARDs incluyendo Leflunomida;
- (x) Péptidos de TCR;
- 20 (y) Inhibidores de enzima convertidora de Interleuquina;
- (z) Inhibidores de IMPDH;
- 25 (aa) Inhibidores de molécula de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4;
- 25 (bb) Catepsinas;
- (cc) Inhibidores de quinasa MAP;
- 30 (dd) Inhibidores de glucosa-6 fosfato dehidrogenasa;
- (ee) Antagonistas de receptor Kinin-B1 y B2;
- 35 (ff) Oro en forma de un grupo aurotio junto con diversos grupos hidrofílicos;
- 35 (gg) Agentes inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina, azatioprina metotrexato;
- (hh) Agentes anti-gota, por ejemplo colquicina;
- 40 (ii) Inhibidores de oxidasa xantina, por ejemplo alopurinol;
- (jj) Agentes uricosuricos, por ejemplo probenecida, sulfpirazona y benzobromarona;
- 45 (kk) Agentes antineoplásticos, especialmente drogas antimitóticas que incluyen los alcaloides vinca, tales como vinblastina y vincristina;
- (II) secretagogas de hormona de crecimiento;
- 50 (mm) Inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMPs), es decir las estromelisinas, las colagenasas y las gelatinas, así como también aggrecanas; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10) y estromelisina-3 (MMP-11);
- (nn) Factor de crecimiento de transformación (TGF $\beta$ );
- 55 (oo) Factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF);
- (pp) Factor de crecimiento fibroblástico, por ejemplo factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF);
- 60 (qq) Factor estimulante de colonia de macrófago granulocítica (GM-CSF);
- (rr) Capsaicina;
- 65 (ss) Antagonistas de receptor de taquikinina NK1 y NK3 seleccionados del grupo consistente en NKP-608C; SB-233412 (talnetant) y D-4418;
- (tt) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo consistente en UT-77 y ZD-0892 y
- (uu) Agonistas de receptor de adenosina A2a.

*Composiciones y formulaciones farmacéuticas*

La siguiente descripción concierne a la manera en que los compuestos de fórmula I, junto con otros agentes terapéuticos o agentes no terapéuticos cuando éstos se desean, se combinan con vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables en su mayor parte para formar formas de dosificación adecuadas para las diferentes rutas de administración que se utilizan para cualquier paciente dado, así como apropiados para la enfermedad, desorden o condición para las que cualquier paciente dado está siendo tratado.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquiera o más de los compuestos inhibitorios arriba descritos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tal como se ha descrito arriba, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en concordancia con las propiedades y desempeño esperado de tales vehículos que son bien conocidos en el arte pertinente.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales de vehículo para producir una forma de dosificación única individual variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Se debe entender que no obstante una dosificación específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud en general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de droga y el concepto del médico tratante y la severidad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de ingrediente activo también puede depender del agente terapéutico o profiláctico, si hay alguno, con el cual se co-administra el ingrediente.

Los compuestos de fórmula I se pueden utilizar en forma de ácidos, esteres u otras clases químicas de compuestos a las que pertenecen los compuestos descritos. También está dentro del alcance de la presente invención utilizar aquellos compuestos en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos.

Un ingrediente activo que comprende un compuesto preferido se utiliza con frecuencia en forma de una sal del mismo, especialmente cuando dicha forma salina confiere a dicho ingrediente activo propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre de dicho ingrediente activo o alguna otra forma salina de dicho ingrediente activo utilizado previamente. La forma salina farmacéuticamente aceptable de dicho ingrediente activo puede también inicialmente conferir una propiedad farmacocinética deseable a dicho ingrediente activo que éste antes no poseía y puede incluso afectar positivamente la fármaco-dinámica de dicho ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo.

Las propiedades farmacocinéticas de dicho ingrediente activo que puede afectarse favorablemente incluyen, por ejemplo, la manera en que dicho ingrediente activo se transporta a través de membranas celulares, lo cual a su vez puede afectar directa y positivamente la absorción, distribución, biotransformación y excreción de dicho ingrediente activo. Mientras la ruta de administración de la composición farmacéutica es importante y diversos factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar críticamente la biodisponibilidad, la solubilidad de dicho ingrediente activo es dependiente de manera usual del carácter de la forma salina particular del ingrediente que se utiliza. Además, tal como el técnico versado entiende, una solución acuosa de dicho ingrediente activo proporcionará la absorción más rápida de dicho ingrediente activo dentro del cuerpo de un paciente que se está tratando, mientras que las soluciones y suspensiones lipídicas, así como las formas sólidas de dosificación, darán lugar a una absorción menos rápida de dicho ingrediente activo. La ingestión oral de dicho ingrediente activo es la ruta de administración más preferida por razones de seguridad, conveniencia y economía, pero la absorción de una forma de dosificación oral así se puede afectar adversamente por características físicas tales como la polaridad, tmesis causada por irritación de la mucosa gastrointestinal, destrucción por enzimas digestivas y pH bajo, absorción irregular o propulsión en presencia de alimento u otras drogas, y metabolismo por enzimas de la mucosa, la flora intestinal o del hígado. La formulación de dicho ingrediente activo en diferentes formas salinas farmacéuticamente aceptables puede ser efectiva en superar o aliviar uno o más de los problemas indicados arriba encontrados con la absorción de formas de dosificación oral.

Entre las sales farmacéuticas indicadas arriba, aquellas que se prefieren incluyen sin limitarse a acetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloruro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumínea, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina.

Se incluyen múltiples formas salinas dentro del alcance de la presente invención cuando un compuesto de fórmula I contiene más de un grupo capaz de formar tales sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de formas salinas múltiples típicas incluyen pero no se limitan a bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquiera o más de los compuestos inhibitorios arriba descritos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tal como se describe arriba, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en concordancia con las propiedades y desempeño esperado de tales vehículos que son bien conocidos en el arte pertinente.

El término "vehículo" tal como se usa aquí incluye diluyentes, excipientes, adyuvantes, soportes, ayudas de solubilización, modificadores de viscosidad, preservantes y otros agentes aceptables bien conocidos para el técnico por suministrar propiedades favorables en la composición farmacéutica final. Para ilustrar tales vehículos, sigue aquí una breve investigación de los vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención y en adelante una descripción más detallada de los diversos tipos de ingredientes. Los vehículos típicos incluyen pero de ninguna manera se limitan a composiciones de intercambio iónico; alúmina; estearato de aluminio; lecitina; proteínas de suero, por ejemplo, albúmina de suero humano; fosfatos; glicina; ácido sórbico; sorbato de potasio; mezclas parciales de glicerido de ácidos grasos vegetales; aceites de palma hidrogenada; agua; sales de electrolitos, por ejemplo, sulfato de prolamina, hidrofosfato disódico, hidrofosfato de potasio, cloruro de sodio, y sales de cinc; sílice coloidal; trisilicato de magnesio; pirrolidona polivinílica; substancias basadas en celulosa; por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio; glicol polietilénico; poliacrilatos; ceras; polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno; y grasa de lana.

Más particularmente los vehículos usados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden diversas clases y especies de aditivos que son miembros seleccionados de los grupos consistentes esencialmente de aquellos indicados en los siguientes párrafos.

Se añaden agentes de acifidificación y alcalinización para obtener un pH deseado o predeterminado y comprenden agentes de acidificación como por ejemplo, ácido acético, ácido acético glacial, ácido málico y ácido propiónico. Ácidos más fuertes tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico se pueden usar pero son menos preferidos. Los agentes alcalinizantes incluyen, por ejemplo, edetol, carbonato de potasio, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio. Los agentes alcalinizantes que contienen grupos de amina activos, tales como dietanolamina y trolamina, también se pueden usar.

Se requieren propelentes de aerosol cuando la composición farmacéutica debe ser suministrada como un aerosol bajo presión significativa. Tales propelentes incluyen, por ejemplo, fluoroclorohidrocarburos tales como diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano y tricloromonofluorometano; nitrógeno; o un hidrocarburo volátil tales como butano, propano, isobutano o mezclas de los mismos.

Se adicionan agentes antimicrobianos que incluyen agentes antibacteriales, antifúngicos y antiprotozoales cuando la composición farmacéutica se aplica tópicamente a áreas de la piel que hayan probablemente sufrido condiciones adversas o abrasiones sostenidas o cortes que expongan la piel a la infección por bacterias, hongos o protozoos. Los agentes antimicrobiales incluyen tales componentes como alcohol de benzilo, clorbutanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, sorbato de potasio, y ácido sórbico. Los agentes antifungales incluyen tales componente como ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno y benzoato de sodio.

Se adicionan preservantes antimicrobiales a las composiciones farmacéuticas de la presente invención para protegerlas contra el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos que invaden usualmente la fase acuosa, pero en algunos casos pueden crecer en la fase de aceite de una composición. De esa manera, son deseables los preservantes con solubilidad tanto acuosa como lipídica. Los preservantes antimicrobiales adecuados incluyen, por ejemplo, ésteres alquílicos de ácido p-hidroxibenzoico, sales de propionato, fenoxietanol, metilparabeno sódico, propilparabeno sódico, dehidroacetato de sodio, cloruro de benzalkonio, cloruro de benzentonio, alcohol bencílico, derivados de hidantoina, compuestos y polímeros catiónicos de amonio cuaternario, urea de imidazolidinilo, urea de diazolidinilo, y tetracetato de etilendiamina trisódica (EDTA).

Los preservantes se emplean preferiblemente en cantidades que abarcan desde alrededor de 0.01% hasta alrededor de 2.0% por peso de la composición total.

Se adicionan antioxidante para proteger todos los ingredientes de la composición farmacéutica de daño o degradación por agentes oxidantes presentes en la composición misma o el ambiente de uso, por ejemplo, anoxomero, ascorbilo, palmitato, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, metabisulfito de potasio, propil octilo y dodecil galato, metabisulfito de sodio, dióxido de azufre y tocoferoles.

Se usan agentes búfer para mantener un pH deseado de una composición una vez establecida de los efectos externos y de equilibrios de los componentes de la composición que se desplacen. El búfer se puede seleccionar de entre aquellos familiares al técnico versado en la preparación de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, acetato de calcio, matafosfato de potasio, fosfato monobásico de potasio y ácido tartárico.

Se usan agentes quelantes para ayudar a mantener la fuerza iónica de la composición farmacéutica y enlazar a y efectivamente retirar compuestos y metales destructivos e incluyen, por ejemplo, edetato dipotásico, edetato disódico y ácido edético.

Se adicionan agentes dermatológicamente activos a las composiciones farmacéuticas de la presente invención cuando éstas se deban aplicar tópicamente, e incluyen por ejemplo, agentes de curación de heridas tales como derivados de péptidos, levaduras, pantenol, hexilresorcinol, fenol, hidrocloruro de tetraciclina, lamin y kinetin; retinoides para tratar cáncer de piel, por ejemplo retinol, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, y arotinoide; agentes antibacteriales suaves para tratar infecciones de la piel, por ejemplo, resorcinol, ácido salicílico, peróxido de benzoilo, peróxido de eritromicina-benzoilo, eritromicina, y clindamicinas; agentes antifúngicos para tratar tiña corporis, tiña pedis, can-

didirosis y tiña versicolor, por ejemplo, griseofulvina, azoles tales como miconazol, econazol, itraconazol, fluconazol y ketoconazol, y alilaminas tales como naftifina y terfinafina; agentes antivirales para tratar herpes cutánea simple, herpes zoster y varicela, por ejemplo, aciclovir, famciclovir y valaciclovir; antihistamínicos para tratar pruritis, dermatitis atópica y de contacto, por ejemplo, difenhidramina, terfenadina, astemizol, loratadina, cetirizina, ne, acrivastina y emelastina; anestésicos tópicos para aliviar dolor, irritación y quiñña, por ejemplo benzocaina, lidocaina, dibucaina e hidrocloruro de pramoxina; analgésicos tópicos para aliviar dolor e inflamación, por ejemplo, salicilato de metilo, canfor, mentol y resorcinol; antisépticos tópicos para prevenir infección, por ejemplo, cloruro de benzalkonio y yodo - povidona; y vitaminas y derivados de ellas tales como tocoferol, acetato de tocoferol, ácido retinoico y retinol.

10 Se usan agentes dispersantes y para suspensión como ayudas para la preparación de formulaciones estables e incluyen, por ejemplo, poligeenan, povidona y dióxido de silicio.

15 Los emolientes son agentes, preferiblemente no solubles en aceite y solubles en agua que suavizan y alivian la piel, especialmente la piel que se ha vuelto seca por excesiva pérdida de agua. Tales agentes se usan con composiciones farmacéuticas de la presente invención que se destinan para aplicaciones tópicas e incluyen, por ejemplo, aceites de hidrocarburos, ésteres de triglicéridos, monoglicéridos acetilados, ésteres metílicos y etílicos de ácidos grasos de C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>, alcoholes grasos de C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>, lanolina y sus derivados, ésteres de alcoholes polihídricos tales como glicol polietilénico (200-600), ésteres de ácido graso sorbitan polietilénico, ésteres de cera, fosfolípidos y esteroles; agentes emulsificantes usados para preparar emulsiones aceite-en-agua; excipientes, por ejemplo, laurocaprama y éter mono-20 metílico de glicol polietilénico, humectantes, por ejemplo, sorbitol, glicerina y ácido hialurónico; bases de ungüento, por ejemplo, petrolato, glicol polietilénico, lanolina, y poloxamer; promotores de penetración, por ejemplo, dimetilo isosorburo, monoetileter de dietil-glicol, 1-dodecila-azacicloheptan-2-ona, y dimetilosulfoxido (DMSO); preservante, por ejemplo, cloruro de benzalkonio, cloruro de benzentonio, ésteres alquílicos de ácido p-hidroxibenzóico, derivados de hidantoina, cloruro de cetilpiridinio, propilparabeno, compuestos de amonio cuaternario tales como benzoato de 25 potasio y timerosal; agentes secuestrantes que comprenden ciclodextrinas; solventes, por ejemplo, acetona, alcohol, hidrato de amileno, alcohol butílico, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, acetato de etilo, glicerina, glicol hexilénico, alcohol iso propílico, alcohol de isostearilo, alcohol metílico, cloruro de metileno, aceite mineral, aceite de cacahuate, ácido fosfórico, glicol polietilénico, éter estearílico 15 de polioxipropileno, glicol de propileno, diacetato de glicol propilénico, aceite de ajonjolí y agua purificada; estabilizadores, por ejemplo sacarato de calcio y timol; 30 surfactantes, por ejemplo, cloruro de lapirio; lauret 4, es decir ie., éter de  $\alpha$ -dodecyl- $\omega$ -hidroxi-poli(oxi-1,2-etandiilo) o monododecílico de glicol polietilénico.

35 Se usan agentes emulsificantes, incluyendo agentes emulsificantes y reforzantes y adjuntos de emulsión, para preparar emulsiones aceite-en-agua cuando estas forman la base de las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Tales agentes emulsificantes incluyen, por ejemplo, emulsificantes no sólidos tales como alcoholes grasos de C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub> y dichos alcoholes grasos condensados con 2 hasta 20 moles de óxido etilénico u óxido propilénico, fenoles de alquilo de (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) condensados con 2 hasta 20 moles de óxido etilénico, ésteres de ácidos grasos mono- y di- 40 C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub> de glicol etilénico, monoglicérido de ácido graso de C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>, glicol dietilénico, glicoles polietilénicos de MW 200 - 6000, glicoles polipropilénicos de MW 200-3000, y particularmente sorbitol, sorbitan, sorbitol polioxietilénico, sorbitan polioxietilénico, ésteres de cera hidrofílica, alcohol de cetoestearilo, alcohol de oleilo, alcoholes de lanolina, colesterol, mono- y di-glicéridos, monoestearato de glicerilo, monostearato de glicol polietilénico, mezclados ésteres mono- y diestearícos glicol etilénico y glicol polietilénico, monoestearato de glicol propilénico y celulosa hidroxipropílica.

45 También se pueden usar agentes emulsificantes que contienen grupos amina activos e incluyen típicamente emulsificantes aniónicos tales como jabones de ácidos grasos, por ejemplo, ácidos grasos de C<sub>10</sub> - C<sub>20</sub> de sodio, potasio y trietanolamina; sulfatos de alquilo de (C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>) de metal alcalino, amonio o amonio substituido, sulfonatos de alquilo de (C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>) y sulfonatos de éter etóxico alquílico de (C<sub>10</sub>-C<sub>50</sub>). Otros agentes emulsificantes adecuados incluyen aceite de castor y aceite hidrogenado de castor; lecitina; y polímeros de ácido 2-propenoico junto con polímeros de ácido acrílico, ambos reticulados con éteres alílicos de sacarosa y/o pentaeritritol, que tienen viscosidades variantes e identificadas por nombres de producto carbomer 910, 934, 934P, 940, 941, y 1342. También se pueden usar emulsificadores catiónicos que tienen grupos activos amina, incluyendo aquellos basados en compuestos de amonio cuaternario, morfolinio y piridinio. De manera similar, pueden usarse los emulsificantes anfotéricos que tienen grupos activos amina, tales como cocobetainas, óxido de dimetilamina laurílico y cocoilimidazolina. Agentes emulsificantes y fortalecedores 55 incluyen también alcohol cetílico y estearato de sodio; y adjuntos de emulsión como ácido oléico, ácido esteárico y alcohol estearílico.

60 Los excipientes incluyen, por ejemplo, laurocaprama, éter monometílico de glicol polietilénico. Cuando la composición farmacéutica de la presente invención de beba aplicar tópicamente, se pueden usar promotores de penetración que incluyen, por ejemplo, isosorbide dimetílico, dietilo-glicol-monoetileter, 1-dodecila-azacicloheptan-2-one, y dimetilosulfoxido (DMSO). Tales composiciones incluirán típicamente bases de ungüento, por ejemplo, petrolato, glicol polietilénico, lanolina y poloxamer, que es un copolímero en bloque de polioxietileno y polioxipropileno, que también pueden servir como un agente surfactante o emulsificante.

65 Se usan preservantes para proteger composiciones farmacéuticas de la presente invención del ataque degradante por microorganismos del ambiente, e incluyen, por ejemplo, cloruro de benzalkonio, cloruro de benzentonio, éster alquílico de ácido p-hidroxibenzóico, derivados de hidantoina, cloruro de cetilpiridinio, monotioglicerol, fenol, fenoxietanol, metiloparageno, urea de imidazolidinilo, dehidroacetato de sodio, propilparabeno, compuestos de amonio cuaternario,

especialmente polímeros tales como cloruro de polixetonio, benzoato de potasio, sulfoxilato formaldehído de sodio, propionato de sodio, y timerosal.

5 Se usan agentes secuestrantes para mejorar la estabilidad de las composiciones farmacéuticas de la presente invención e incluyen, por ejemplo, las ciclodextrinas que son una familia de oligosacáridos naturales cíclicos capaces de formar complejos de inclusión con una variedad de materiales y son de tamaños de anillo variables, teniendo aquellos residuos de 6-, 7- y 8- glucosas en un anillo al cual se refieren comúnmente como  $\alpha$ -ciclodextrinas,  $\beta$ -ciclodextrinas y  $\gamma$ -ciclodextrinas, respectivamente. Ciclodextrinas adecuadas incluyen, por ejemplo,  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina,  $\delta$ -ciclodextrina y ciclodextrinas cationizadas.

10 Los solventes que se pueden usar al preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, por ejemplo, acetona, alcohol, hidrato de amileno, alcohol butílico, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, acetato etílico, glicerina, glicol de hexileno, alcohol isopropílico, alcohol isostearílico, alcohol metílico, cloruro de metileno, aceite mineral, aceite de cacahuete, ácido fosfórico, glicol polietilénico, éter estearílico de polioxipropileno 15, glicol propilénico, diacetato de glicol propilénico, aceite de sésamo, y agua purificada.

Los estabilizadores adecuados para uso incluyen, por ejemplo, sacarato de calcio y timol.

20 Agentes endurecedores usados típicamente en las formulaciones para aplicaciones tópicas para suministrar la viscosidad deseada y manejar características incluyen, por ejemplo, cera estérica de cetilo, alcohol miristílico, parafina, 25 parafina sintética, cera emulsificante, cera microcristalina, cera blanca y cera amarilla.

25 Los azúcares usados con frecuencia para impartir una variedad de características deseadas a las composiciones farmacéuticas de la presente invención y para proporcionar los resultados obtenidos incluyen, por ejemplo, monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tales como glucosa, xilosa, fructosa, reosa, ribosa, pentosa, arabinosa, alosa, talosa, 30 altosa, manosa, galactosa, lactosa, sacarosa, eritrosa, gliceraldehído o cualquier combinación de las mismas.

35 Los surfactantes se emplean para proporcionar estabilidad para composiciones farmacéuticas multicomponentes de la presente invención, promover las propiedades existentes de aquellas composiciones y otorgar nuevas características deseables en dichas composiciones. Los surfactantes que se usan son agentes de mojado, agentes antiespumantes para reducir la tensión superficial de agua y como emulsificantes, agentes dispersantes y penetrantes, e incluyen, por ejemplo, cloruro de lapirio; laureth 4, es decir,  $\alpha$ -dodecil- $\omega$ -hidroxipoli(oxi-1,2-etandiilo) o éter monododecíflico de glicol polietilénico; laureth 9, es decir, una mezcla de éteres monododecíflicos de glicol polietilénico con un promedio de alrededor de 9 grupos de óxido etilénico por molécula; monoetanolamina; nonoxinol 4, 9 y 10, es decir mono 40 (p-nonilfenilo) éter de glicol polietilénico; nonoxinol 15, es decir,  $\alpha$ -(p-nonilfenilo)- $\omega$ -hidroxipenta-deca(oxietileno); nonoxinol 30, i.e.,  $\alpha$ -(p-nonilfenilo)- $\omega$ -hidroxitriaconta(oxietileno); poloxaleno, es decir, polímero no iónico del tipo glicol polietilenopolipropilénico, MW = aprox. 3000; poloxamero, referido en la discusión de bases de ungüento más arriba; 8, 40 y 50 estearato de polioxilo, es decir, poli(oxi-1,2-etandiilo),  $\alpha$ -hidro- $\omega$ -hidroxi-octadecanoato; éter oleílico de polioxil 10, es decir, poli(oxi-1,2-etandiilo),  $\alpha$ -[(Z)-9-octadecenilo- $\omega$ -hidroxi-]; polisorbato 20, es decir, 45 sorbitan, mono-dodecanoato, poli(oxi-1,2-etandiilo); polisorbato 40, es decir, sorbitan, monohexadecanoato, poli(oxi-1,2-etandiilo); polisorbato 60, es decir, sorbitan, monoctadecanoato, poli(oxi-1,2-etandiilo); polisorbato 65, es decir, sorbitan, trioctadecanoato, poli(oxi-1,2-etandiilo); polisorbato 80, es decir, sorbitan, mono-9-monodecenoato, poli(oxi-1,2-etandiilo); polisorbato 85, es decir, sorbitan, tri-9-octadecenoate, poli(oxi-1,2-etandiilo); sulfato laurílico de sodio; monolaurato de sorbitan; monooleato de sorbitan; monopalmitato de sorbitan; monoestearato de sorbitan; sesquioleato de sorbitan; trioleato de sorbitan; y triestearato de sorbitan.

50 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar usando una metodología directa que se entiende bien por parte del técnico con habilidades ordinarias. Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención son soluciones simples acuosas y/o con otros solventes, los diversos componentes de la composición total se juntan en un orden práctico que será dictado en gran medida por consideraciones de conveniencia. Aquellos componentes que tienen solubilidad reducida en agua pero suficiente solubilidad en el mismo cosolvente en agua, se pueden disolver todos en dicho co-solvente, después de lo cual la solución de cosolvente se adicionará a la porción de agua del vehículo después de que los solutos allí se disuelvan en el agua. Para ayudar en el proceso de dispersión/solución, se puede emplear un surfactante.

55 Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención van a estar en forma de emulsiones, los componentes de la composición farmacéutica se juntarán en concordancia con los siguientes procedimientos generales. La fase continua de agua se calienta primero hasta una temperatura en el rango de alrededor de 60° hasta cerca de 95°C, preferiblemente desde cerca de 70° hasta cerca de 85°C, siendo la elección de la temperatura a usar dependiente de las propiedades físicas y químicas de los componentes que componen la emulsión aceite - en - agua. Una vez la fase continua de agua haya alcanzado su temperatura seleccionada, los componentes de la composición final a ser adicionados en esta etapa se mezclan con el agua y se dispersan en ella bajo agitación de alta velocidad. Lo siguiente, la temperatura del agua se restaura a aproximadamente su nivel original, después de lo cual los componentes de la composición que comprende la siguiente etapa se adicionan a la mezcla de composición bajo agitación moderada y el mezclado continúa por cerca de 5 hasta cerca de 60 minutos, preferiblemente cerca de 10 hasta cerca de 30 minutos, dependiendo de los componentes de las dos primeras etapas. Después, la mezcla de composición se enfriá activa o pasivamente hasta alrededor de 20° hasta alrededor de 55°C para adición de cualesquier componentes en las etapas restantes, después de que el agua se adicione en cantidad suficiente para lograr su concentración original predeterminada en la composición total.

De acuerdo con la presente invención, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación estéril inyectable, por ejemplo una suspensión estéril inyectable acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en el arte usando adecuados agentes dispersantes o agentes de mojado o para suspender. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo tal como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, se emplean convenientemente aceites estériles fijados como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite suave fijado, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Son útiles en la preparación de inyectables los ácidos grasos, tales como el ácido oléico y sus derivados glicéridos, como los aceites farmacéuticamente aceptables tales como el aceite de oliva o el aceite de castor especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleaginosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como Rh, HCIX o un alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar oralmente o en cualquier forma de dosificación oral incluyendo, sin limitarse a, cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de tabletas para uso oral, los vehículos que comúnmente se usan incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se adicionan de manera típica. Para administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón seco de maíz. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsificantes y de suspensión. Si se desea, ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes se pueden adicionar también. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Éstos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar la droga. Tales materiales incluyen mantequilla de cacao, cera de abejas y glicoles polietilénicos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar tópicamente, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles para aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel o el trato intestinal bajo. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal más bajo se pueden efectuar en una formulación de supositorio rectal, tal como se describe arriba, o en una formulación adecuada de enema. También se pueden usar parches trasdermales tópicamente activos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en un vehículo o más. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitarse a, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, glicol propilénico, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsificante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuadas que contengan los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos aceptables incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitan, polisorbato, cera estérica cetílica, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Se proporcionan composiciones farmacéuticas dentro del alcance de la presente invención incluyendo aquellos en los cuales la cantidad terapéuticamente efectiva de un ingrediente activo que comprende un compuesto de fórmula I requerido para tratar o prevenir enfermedades, desórdenes y condiciones mediadas por o asociadas con modulación de actividad de PDE4 tal como se describe aquí, en una forma de dosificación adecuada para administración sistémica. Tal composición farmacéutica contendrá dicho ingrediente activo en una forma líquida adecuada para suministro por (1) inyección o infusión intraarterial, intra- o transdermal, subcutánea, intramuscular, intraespinal, intratecal, o intravenosa, donde dicho ingrediente activo: (a) está contenido en una solución en calidad de soluto; (b) está contenido en la fase discontinua de una emulsión, o la fase discontinua de una emulsión inversa que se invierte con la inyección o infusión, conteniendo dichas emulsiones agentes emulsificantes adecuados; o (c) está contenido en una suspensión en calidad de un sólido suspendido en forma coloidal o microparticulada, conteniendo dicha suspensión agentes de suspensión adecuados; (2) la inyección o infusión adentro de tejidos o cavidades corporales adecuados como un depósito, en donde dicha composición suministra almacenamiento de dicho ingrediente activo y después liberación atrasada, sostenida y/o controlada de dicho ingrediente activo para distribución sistémica; (3)

(3) instilación, inhalación o insuflación dentro de tejidos o cavidades adecuados del cuerpo e dicha composición farmacéutica en forma sólida adecuada, donde dicho ingrediente activo: (a) está contenido en una composición de implante sólida que proporciona una liberación de dicho ingrediente activo retrasada, sostenida y/o controlada; (b) está contenido en una composición particulada a ser inhalada en los pulmones; o (c) está contenida en una composición particulada para ser soplada hacia tejidos o cavidades corporales adecuados donde dicha composición opcionalmente proporciona liberación de dicho ingrediente activo en forma retrasada, sostenida y/o controlada; o (4) ingestión de dicha composición farmacéutica en forma líquida o sólida adecuada para suministro perorad de dicho ingrediente activo, donde dicho ingrediente activo está contenido en una forma sólida de dosificación; o (b) está contenido en una forma líquida de dosificación.

Las formas particulares de dosificación de las composiciones farmacéuticas arriba descritas incluyen (1) supositorios como un tipo especial de implante que comprende bases que son sólidas a temperatura ambiente pero se funden a la temperatura corporal, liberando lentamente el ingrediente activo con el cual se impregnan en el tejido circundante del cuerpo, donde el ingrediente activo se absorbe y transporta para efectuar administración sistémica; (2) las formas sólidas de dosificación perorad seleccionadas del grupo consistente en (a) tabletas, cápsulas, pastillas, comprimidos y multiparticulados orales de liberación retrasada; tabletas entéricas revestidas y cápsulas que previenen liberación y absorción en el estómago para facilitar el suministro distal al estómago del paciente que está siendo tratado; (c) tabletas, cápsulas y microparticulados orales de liberación sostenida que proporcionan suministro sistémico del ingrediente activo de una manera controlada hasta por un período de 24 horas; (d) tabletas que se disuelven rápido; (e) soluciones encapsuladas; (f) una pasta oral; (g) una forma granulada incorporada en o a ser incorporada en el alimento de un paciente que está siendo tratado; y (h) formas de dosificación perorad líquidas seleccionadas del grupo consistente en soluciones, suspensiones, emulsiones, emulsiones inversas, elíxires, extractos, tinturas y concentrados.

Las composiciones farmacéuticas dentro del alcance de la presente invención incluyen aquellas donde la cantidad terapéuticamente efectiva de un ingrediente activo comprende un compuesto de la presente invención requerido para tratar o prevenir enfermedades, desórdenes y condiciones mediadas por o asociadas con la modulación de la actividad de PDE4 tal como aquí se describe y se proporciona en una forma de dosificación adecuada para administración local a un paciente que está siendo tratado, donde dicha composición farmacéutica contiene dicho ingrediente activo en forma líquida adecuada para entregar dicho ingrediente activo mediante: (1) inyección o infusión a un sitio local que es intraarterial, intraarticular, intracondrial, intracostal, intraquistico, intra- o transdermal, intrafascicular, intraligamentosa, intramedular, intramuscular, intranasal, intraneuronal, intraocular, es decir, administración oftálmica, intraosteal, intrapélvica, intrapericardial, intraespinal, intraestemal, intrasinovial, intratarsal, o intratecal; incluyendo componentes que proporcionan liberación retrasada, liberación controlada y/o liberación sostenida de dicho ingrediente activo hacia el dicho sitio local; donde dicho ingrediente activo está contenido en: (a) solución en calidad de soluto; (b) en la fase discontinua de una emulsión, o la fase discontinua de una emulsión inversa que se invierte después de la inyección o infusión, conteniendo dichas emulsiones agentes emulsificantes adecuados; o (c) una suspensión como un sólido suspendido en forma coloidal o microparticulada, conteniendo dicha suspensión agentes adecuados para suspender; o (2) inyección o infusión como un depósito para entregar dicho ingrediente activo a dicho sitio local; donde dicha composición suministra almacenamiento de dicho ingrediente activo y después de eso liberación retardada, sostenida y/o controlada de dicho ingrediente activo hacia dicho sitio local, y donde dicha composición también incluye componentes que aseguran que dicho componente activo tiene actividad predominantemente local, con pequeña actividad sistémica de traslado; o donde dicha composición farmacéutica contiene dicho ingrediente activo en forma sólida adecuada para entregar dicho inhibidor mediante: (3) instilación, inhalación o insuflación a dicho sitio local, donde dicho ingrediente activo está contenido: (a) en una composición de implante sólida que se instala en dicho sitio local, suministrando dicha composición opcionalmente liberación retardada, sostenida y/o controlada de dicho ingrediente activo a dicho sitio local; (b) en una composición particulaza que se inhala a un sitio local que comprende los pulmones o (c) en una composición particulaza que se sopla hacia un sitio local, donde dicha composición incluye componentes que asegurarán que dicho ingrediente activo tiene actividad predominantemente local, con actividad de traslado sistémico insignificante, y opcionalmente proporciona liberación retardada, sostenida y/o controlada de dicho ingrediente activo a dicho sitio local. Para uso oftálmico se pueden formular las composiciones farmacéuticas como una suspensión micronizada en salmuera isotónica, estéril con el pH ajustado, o preferiblemente como soluciones en salmuera estéril isotónica con pH ajustado ya sea con o sin un preservante tal como cloruro de benzilalkonio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar también mediante aerosol nasal o inhalación a través del uso de un nebulizador, un inhalador de polvo seco o un inhalador de dosis medidas. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéuticas se puede preparar como soluciones en salmuera empleando alcohol bencílico u otros preservantes adecuados, promotores de absorción para promover la biodisponibilidad, hidrofluorocarbonados y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Como ya se ha mencionado, los compuestos de fórmula I de la presente invención se pueden administrar sistémicamente a un paciente por tratar, como una composición farmacéutica en forma líquida adecuada mediante inyección o infusión. Hay un número de sitios y sistemas de órganos en el cuerpo del paciente que permitirán a la composición farmacéutica formulada apropiadamente, una vez inyectada o infundida, pernecer al cuerpo entero y todo el sistema de órganos del paciente que se está tratando. Una inyección es una dosis única de la composición farmacéutica forzada, usualmente por una jeringa, hacia el tejido involucrado. Los tipos más comunes de inyección son la intramuscular, intravenosa y subcutánea. Por contraste, una infusión es la introducción gradual de la composición farmacéutica hacia el tejido involucrado. El tipo más común de infusión es la intravenosa. Otros tipos de inyección o infusión comprenden la intraarterial, intra- o transdermal (incluyendo subcutánea), o intraespinal, especialmente la intratecal. En estas composiciones farmacéuticas líquidas, el ingrediente activo puede estar contenido es solución en calidad de soluto. Este es el tipo más común y más preferido de tal composición pero requiere un ingrediente activo en forma salina que tiene una solubilidad acuosa razonablemente buena: Agua (o salmuera) es, por mucho, el solvente más preferido para tales composiciones. Ocasionalmente se pueden utilizar soluciones supersaturadas, pero éstas presentan problemas de estabilidad que las hacen imprácticas para usarse diariamente.

Si no es posible obtener una forma de algún compuesto preferido que tenga un grado requerido de solubilidad acuosa, como puede ocurrir a veces, está dentro de la habilidad de un técnico preparar una emulsión que es una dispersión de pequeños glóbulos de un líquido, la fase discontinua o interna, en un segundo líquido, la fase continua o externa, con el cual es inmiscible. Los dos líquidos se mantienen en un estado emulsificado mediante el uso de

emulsificantes que son farmacéuticamente aceptables. Así, si el ingrediente activo es un aceite insoluble en agua se puede administrar en una emulsión de la cual es la fase discontinua. También cuando el ingrediente activo es insoluble en agua pero se puede disolver en un solvente que es inmiscible con agua se puede usar una emulsión. Mientras el ingrediente activo sería usado de la manera más común como fase discontinua o interna de lo que se denomina una

- 5 emulsión aceite-en-agua, se podría usar también como la fase discontinua o interna de una emulsión inversa a la que comúnmente se refieren como emulsión agua-en aceite. Aquí el ingrediente activo es soluble en agua y se podría administrar como una solución acuosa simple. Sin embargo, las emulsiones inversas se invierten después de inyección o infusión en un medio acuoso tal como sangre y ofrecen la ventaja de suministrar una dispersión más rápida y eficiente del ingrediente activo en ese medio acuoso que se puede obtener usando una solución acuosa. Las emulsiones inversas se preparan usando agentes emulsificantes farmacéuticamente aceptables bien conocidas en el arte. Cuando el ingrediente activo tiene solubilidad en agua limitada también se puede administrar como un sólido suspendido en forma coloidal o de micropartícula en una suspensión preparada usando agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables. Los sólidos suspendidos que contienen el ingrediente activo también se pueden formular como composiciones de liberación retardada, sostenida y/o controlada.

- 10 15 Mientras la administración sistémica será llevada a cabo de la manera más frecuente mediante inyección o infusión de un líquido, existen muchas situaciones en las que será ventajoso o incluso necesario suministrar el ingrediente activo como un sólido. La administración sistémica de sólidos se lleva a cabo mediante instilación, inhalación o insuflación de una composición farmacéutica en forma sólida adecuada que contiene el ingrediente activo. La instilación del ingrediente activo puede implicar instalar una composición sólida de implante en tejidos o cavidades corporales adecuados. El implante puede comprender una matriz de materiales biocompatibles o biodegradables en los cuales están dispersas las partículas de un ingrediente activo sólido o en los que, posiblemente, están atrapados los glóbulos o células aisladas de un ingrediente activo líquido. Deseablemente, la matriz se romperá y absorberá completamente por el cuerpo. La composición de la matriz también es preferiblemente seleccionada para proporcionar una liberación retardada, sostenida y/o controlada del ingrediente activo por períodos extendidos de tiempo, incluso tanto como varios meses.

- 20 30 35 El término implante denota con más frecuencia una composición farmacéutica sólida que contiene el ingrediente activo mientras que el término "depósito" usualmente implica una composición farmacéutica líquida que contiene el ingrediente activo que se deposita en cualesquier tejidos o cavidades corporales adecuados para formar un reservorio o lugar de almacenamiento que migra lentamente hacia los tejidos y órganos circundantes y eventualmente se distribuye sistémicamente. Sin embargo, en el arte estas distinciones no se mantienen siempre de manera rígida y por consiguiente se contempla que se incluya dentro del alcance de la presente invención los implantes líquidos y los depósitos sólidos, e incluso formas mezcladas, sólidas y líquidas, para cada uno. Los supositorios se pueden considerar como un tipo de implante, puesto que ellos comprenden bases que son sólidas a temperatura ambiente pero fundidas a la temperatura corporal de un paciente, liberando el ingrediente activo con los que ellos están impregnados hacia el tejido circundante del cuerpo del paciente donde el ingrediente activo se absorbe y se transporta para efectuar administración sistémica.

- 40 45 La administración sistémica también se puede realizar mediante inhalación o insuflación de un polvo, es decir, de una composición particulada que contenga el ingrediente activo. Por ejemplo, el ingrediente activo en forma de polvo se puede inhalar hacia los pulmones usando dispositivos convencionales para aerolizar las formulaciones particuladas. El ingrediente activo como una formulación particulada se puede también administrar mediante insuflación, es decir, soplada o dispersada de alguna otra manera hacia los tejidos o cavidades corporales adecuados espolvoreando simplemente o usando dispositivos convencionales para aerolizar formulaciones particuladas. Estas composiciones particuladas se pueden formular también para proporcionar liberación retardada, sostenida y/o controlada del ingrediente activo en concordancia con principios bien entendidos y materiales conocidos.

- 50 55 60 Otros medios de administración sistémica que pueden utilizar los ingredientes activos de la presente invención ya sea en forma líquida o sólida incluyen rutas transdermal, intranasal, y oftálmicas. En particular los parches transdermales preparados en concordancia con la tecnología de entrega de droga bien conocida se pueden preparar y aplicar a la piel de un paciente que se vaya a tratar, después de lo cual el agente activo debido a sus características formuladas de solubilidad migra a través de la epidermis y las capas dermales de la piel del paciente donde se toma como parte de la circulación general del paciente, proporcionando distribución sistémica en última instancia del ingrediente activo por un período de tiempo deseado extendido. También se incluyen los implantes que se colocan detrás de la capa epidémica de la piel, es decir, entre la epidermis y la dermis de la piel del paciente que se está tratando. Un implante así se formulará en concordancia con principios y materiales bien conocidos usados comúnmente en esta tecnología de suministro y se pueden preparar de tal manera que se proporcione liberación retardada, sostenida y/o controlada del ingrediente activo hacia la circulación sistémica del paciente. Tales implantes subepidermales (subcuticulares) proporcionan la misma facilidad de instalación y eficiencia de suministro como los parches transdermales, pero sin la limitación de estar sujetos a degradación, daño o retiro accidental como consecuencia de estar expuestos en la capa superior de la piel del paciente.

- 65 En la descripción de arriba de las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto preferido, las expresiones equivalentes "administración de", "administrando" y "administrando un" han sido usadas con respecto a dichas composiciones farmacéuticas. Como se han empleado, estas expresiones están destinadas a significar proporcionar a un paciente con necesidad de tratamiento una composición farmacéutica de la presente invención por cualquiera de las rutas de administración aquí descritas, donde el ingrediente activo es un compuesto preferido o un profármaco, derivado o metabolito del mismo que es útil en el tratamiento de una enfermedad, desorden o condición mediad o

## ES 2 268 157 T3

asociada con modulación de actividad de PDE4 en dicho paciente. Por consiguiente, se incluye dentro del alcance de la presente invención cualquier otro compuesto que, después de administrárselo a un paciente, se capaz de proporcionar directa o indirectamente un compuesto preferido. Tales compuestos se reconocen como profármacos y se encuentra disponible un número de procedimientos establecidos para preparar tales formas de profármacos de los compuestos preferidos.

La dosificación y la tasa de dosis de los compuestos efectivos para tratar o prevenir una enfermedad, desorden o condición mediada por o asociada con la modulación de la actividad de PDE4 dependerá de una variedad de factores tales como la naturaleza de la patología por tratar, la composición farmacéutica específica usada y las observaciones y conclusiones del médico que está tratando.

Por ejemplo, cuando la forma de dosificación es oral, por ejemplo, una tableta o cápsula, niveles adecuados de dosificación de los compuestos de fórmula I estarán entre alrededor de 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y alrededor de 50.9 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente entre alrededor de 5.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y alrededor de 5.0 mg/kg de peso corporal por día, más preferiblemente entre alrededor de 10.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y alrededor de 1.0 mg/kg de peso corporal por día y de la manera más preferida entre alrededor de 20.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y alrededor de 0.5 mg/kg de peso corporal por día de ingrediente activo.

Cuando la forma de dosificación se administra tópicamente a los bronquios y pulmones, por ejemplo, por medio de un inhalador de polvo o nebulizador, los niveles de dosificación adecuados de los compuestos estarán entre alrededor de 0.001  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y alrededor de 10.0 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente entre alrededor de 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y alrededor de 0.5 mg/kg de peso corporal por día, más preferiblemente entre alrededor de 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y alrededor de 0.1 mg/kg de peso corporal por día y de manera más preferible entre alrededor de 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y alrededor de 0.05 mg/kg de peso corporal por día del ingrediente activo.

Usando pesos corporales representativos de 10 kg para ilustrar el rango de dosis orales diarias que podrían usarse tal como se describe arriba, los niveles de dosificación adecuados de los compuestos de fórmula I estarán entre alrededor de 1.0 - 10.0  $\mu\text{g}$  y alrededor de 500.0 - 5000.0 mg por día, preferiblemente entre alrededor de 50.0 - 500.0  $\mu\text{g}$  y alrededor de 50.0 - 500.0 mg por día, más preferiblemente entre alrededor de 100.0 - 1000.0  $\mu\text{g}$  y alrededor de 10.0 - 100.0 mg por día y de la manera más preferible entre alrededor de 200.0 - 2000.0  $\mu\text{g}$  y alrededor 5.0 - 50.0 mg por día del ingrediente activo que comprende un compuesto preferido. Estos rangos de cantidades de dosificación representan cantidades de dosificación totales del ingrediente activo por día para un paciente dado. El número de veces por día que una dosis se administra dependerá de tales factores farmacológicos y farmacocinéticos como la vida media del ingrediente activo que refleja su tasa de catabolismo y espacio muerto, así como también los niveles mínimo y óptimo del plasma sanguíneo o de otro fluido corporal de dicho ingrediente activo encontrado en el paciente que se requieren para eficacia terapéutica.

Otros factores numerosos se deben considerar al decidir sobre el número de dosis por día y la cantidad de ingrediente activo por dosis que se administrará. No menos importante que otros tales factores es la respuesta individual del paciente que se está tratando. Así, por ejemplo, cuando el ingrediente activo se usa para tratar o prevenir asma y se administra tópicamente vía inhalación con aerosol hacia los pulmones, se administrarán cada día de una a cuatro dosis que consisten en porciones de un dispositivo dispensador, es decir aspiraciones de un inhalador, cada dosis conteniendo desde alrededor de 50.0  $\mu\text{g}$  hasta alrededor de 10.0 mg de ingrediente activo.

La invención además se refiere a medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos y esteroisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o auxiliares.

La invención además se refiere a medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos y esteroisómeros, incluyendo mezclas de ellos en todas las proporciones y por lo menos un ingrediente activo de medicamento adicional.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos y esteroisómeros, incluyendo mezclas de ellos en todas sus proporciones, y

(b) una cantidad efectiva de un ingrediente de medicamento adicional.

El conjunto comprende contenedores adecuados, tales como cajas, botellas individuales bolsas o ampolletas. El conjunto puede, por ejemplo, comprender ampolletas separadas que contienen, cada una, una cantidad efectiva de una ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

Todas las temperaturas de aquí arriba y de aquí abajo están dadas en °C. En los ejemplos que siguen, “procedimiento usual” significa: si se requiere, se adiciona agua; si se requiere, se lleva el pH a entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final; la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano y separados; la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora; y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización.

# ES 2 268 157 T3

Espectrometría de masas (MS): El (ionización por impacto de electrón) M+

Bombardeo rápido de átomos (FAB por sus siglas en inglés) (M+H)+

## 5 Ejemplo 1

1.1 Se adiciona una solución de 70 ml de éster metílico de ácido 3-clorocarbonil-propiónico en 100 ml de diclorometano a una suspensión de 80.0 g de AlCl<sub>3</sub> en 300 ml de diclorometano a 20-25°. A 0° se adiciona una solución de 85.0 g de 1,2-dietoxibenceno en 100 ml de diclorometano. La solución se revuelve por 14 horas a temperatura ambiente. El procedimiento es el usual, dando un rendimiento de 122.2 g de éster metílico de ácido 4-(3,4-dietoxi-fenilo)-4-oxo-butírico (“AA”), p.f. 84-85°.

1.2 Una mezcla de 122,2 g de “AA” y 40 ml de hidróxido de hidrazinio en 500 ml de ácido acético se pone a refljo por 3 horas. El procedimiento es el usual, dando un rendimiento de 105.9 g de 6-(3,4-dietoxi-fenilo)-4,5-dihidro-2 H-piridazin-3-ona (“AB”), p.f. 142-143°. Se adicionan 1.3 7.0 g de LiAlH<sub>4</sub> en 200 ml THF a una suspensión de 45.0 g de “AB” en 300 ml de THF a 0-5° en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se revuelve por 1 hora a temperatura ambiente. El procedimiento es el usual dando un rendimiento de 42.3 g de 3-(3,4-dietoxi-fenilo)-1,4,5,6-tetrahidro-piridazina (“AC”), p.f. 77-78°.

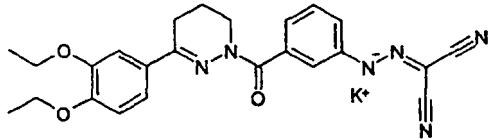
1.4 Se adicionan 11.0 g en 100 ml de cloruro de metileno a una solución de 14.1 g “AC” y 5 ml de piridina en 200 ml de cloruro de metileno a 0°. La solución se revuelve por 16 horas a temperatura ambiente. El procedimiento es el usual dando un rendimiento de 17.1 g de [3-(3,4-dietoxi-fenilo)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-(3-nitro-fenilo)-metanona (“AD”), p.f. 119-120°.

1.5 se hidrogenan 17.0 g “AD” de la manera convencional. El procedimiento es el usual dando un rendimiento de 14.1 g de [3-(3,4-dietoxifenilo)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-(3-amino-fenilo)-metanona (“AE”), p.f. 162-163°.

1.6 Se adicionan 147 mg de nitrito de sodio en 5 ml de agua a una suspensión de 1.5 ml de HCl (25%) y 709 mg de “AE” en 30 ml de agua a -2 a 0° y se revuelve la mezcla por 1 hora. Se adicionan 128 mg de malonodinitrilo en 5 ml de agua y se revuelve la mezcla por 2 horas a temperatura ambiente. El pH se ajusta con una solución de acetato de sodio en agua hasta un valor de 5. Se recoge el precipitado, se lava con agua y algo de etanol y se seca a 50° por 16 horas. Se adiciona un equivalente de KOH (0.5 M)/metanol. La sal potásica se cristaliza mediante adición de isopropanol. Rendimiento: 300 mg de 2-[{(3-{1-[3-(3,4-dietoxi-fenilo)-5,6-dihidro-4 H-piridazin-1-ill]-metanoil}-fenilo)-hidrazono]-malonitrilo, sal de potasio.

35

40



Análogamente haciendo reaccionar el malonodinitrilo con

45 [3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-(4-amino-2-cloro-fenil)-metanona,

[3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-(4-amino-fenil)-metanona,

[3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-(4-amino-2-fluoro-fenil)-metanona,

50 [3-(3-benciloxi-4-metoxi-fenilo)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-(4-amino-fenil)-metanona,

[3-(3,4-difluoro-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-(4-aminofenil)-metanona, sal potásica;

55 [3-(4-ethyl-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-(4-aminofenil)-metanona,

[3-(3-propoxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-(4-amino-fenil)-metanona,

[3-(3-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-(4-amino-fenil)-metanona,

60 Obteniéndose los siguientes compuestos

2-[{(3-cloro-4-{1-[3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-metanoil}-fenilo)-hidrazono]-malonitrilo, sal potásica;

65

2-[{(4-{1-[3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-metanoil}-fenilo)-hidrazono]-malonitrilo, sal potásica;

## ES 2 268 157 T3

- 2-[(3-fluoro-4-{1-[3-(3-etoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4 H-pyridazin-1-yl]-methoxy}-phenyl)-hydrazone]-malonitrilo, sal potásica;
- 5 2-[(4-{1-[3-(3-benzyl-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4 H-pyridazin-1-yl]-methoxy}-phenyl)-hydrazone]-malonitrilo, sal potásica;
- 2-[(4-{1-[3-(3,4-difluoro-phenyl)-5,6-dihydro-4 H-pyridazin-1-yl]-methoxy}-phenyl)-hydrazone]-malonitrilo, sal potásica;
- 10 2-[(4-{1-[3-(4-ethyl-phenyl)-5,6-dihydro-4 H-pyridazin-1-yl]-methoxy}-phenyl)-hydrazone]-malonitrilo, sal potásica;
- 2-[(4-{1-[3-(3-propoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4 H-pyridazin-1-yl]-methoxy}-phenyl)-hydrazone]-malonitrilo, sal potásica;
- 15 2-[(4-{1-[3-(3-isopropoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4 H-pyridazin-1-yl]-methoxy}-phenyl)-hydrazone]-malonitrilo, sal potásica.

### Ejemplo 2

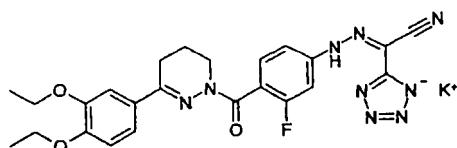
- 20 2.1 Se hace reaccionar isovanilina con iodoetano en acetonitrilo y carbonato de potasio. El procedimiento es el usual dando como resultado 3-etoxy-4-methoxy-benzaldehído (“BA”).
- 2.2 Se hace reaccionar “BA” con morfolina, cianuro de sodio y ácido p-tolil-sulfónico en tetrahidrofuran (THF) para dar como resultado (3-etoxy-4-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-acetonitrilo (“BB”).
- 25 2.3 Se hace reaccionar “BB” con metacrilato de metilo en metanolato de sodio para dar como resultado éster metílico de ácido 4-ciano-4-(3-etoxy-4-methoxy-phenyl)-4-morpholin-4-yl-butyrico (“BC”).
- 2.4 Se hace reaccionar “BC” con hidróxido de hidrazino en etanol para producir 6-(3-etoxy-4-methoxy-phenyl)-4,5-dihidro-2 H-pyridazin-3-ona (“BD”).

- 30 2.5 Análogamente al ejemplo 1.3 “BC” se convierte en 3-(3-etoxy-4-methoxy-phenyl)-1,4,5,6-tetrahidro-pyridazina (“BE”).
- 35 2.6 Análogamente al Ejemplo 1.4 se hace reaccionar “BE” con 2-cloro-4-nitro-benzoilcloruro para producir [3-(3-etoxy-4-methoxyphenyl)-5,6-dihidro-4 H-pyridazin-1-yl]-(2-cloro-4-nitro-phenyl)-metanona (“BF”).

- 40 2.7 “BF” se convierte en [3-(3-etoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihidro-4 H-pyridazin-1-yl]-(2-cloro-4-amino-phenyl)-metanona (“BG”) mediante hidrogenación con níquel Raney en THF.
- 2.8 Análogamente al Ejemplo 1.6 “BF” se hace reaccionar con malonodinitrilo para producir 2-[(3-cloro-4-{1-[3-(3,4-dietoxy-phenyl)-5,6-dihidro-4 H-pyridazin-1-yl]-methoxy}-phenyl)-hydrazone]-malonitrilo, sal potásica.

### Ejemplo 3

- 45 Se revuelve una solución de 500 mg de 2-[(3-fluoro-4-{1-[3-(3-etoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihidro-4 H-pyridazin-1-yl]-methoxy}-phenyl)-hydrazone]-malonitrilo, 66 mg de cloruro de amonio, 81 mg de azida de sodio y una cantidad catalítica de cloruro de litio en 4 ml de DMF por 24 horas a 120°. Despues de un procedimiento usual, se redissuelven los cristales secos en metanol. Se adiciona una cantidad equivalente de KOH en metanol. Se retira el solvente y se adiciona acetato etílico/dietiloéter al residuo. Rendimiento: 460 mg de [(4-{1-[3-(3-etoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihidro-4 H-pyridazin-1-yl]-methoxy}-3-fluoro-phenyl)-hydrazone]-2-(1 H-tetrazol-5-yl)-acetonitrilo, sal potásica.



- 60 Análogamente, se obtienen los siguientes compuestos
- [(3-{1-[3-(3,4-dietoxy-phenyl)-5,6-dihidro-4 H-pyridazin-1-yl]-methoxy}-3-fluoro-phenyl)-hydrazone]-2-(1 H-tetrazol-5-yl)-acetonitrilo,
- [(3-cloro-4-{1-[3-(3-etoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihidro-4 H-pyridazin-1-yl]-methoxy}-3-fluoro-phenyl)-hydrazone]-2-(1 H-tetrazol-5-yl)-acetonitrilo,

[(4-{1-[3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-metanoil}-fenil)-hidrazono]-2-(1 H-tetrazol-5-il)-acetonitrilo,

5 [(4-{1-[3-(3-benziloxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-metanoil}-fenil)-hidrazono]-2-(1 H-tetra-  
zol-5-il)-acetonitrilo,

[(4-{1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-metanoil}-fenil)-hidrazono]-2-(1 H-tetrazol-5-il)-  
10 acetonitrilo,

[(4-{1-[3-(3-propoxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-metanoil}-fenil)-hidrazono]-2-(1 H-tetrazol-5-il)-  
15 acetonitrilo,

Ejemplo 4

20 Análogamente al Ejemplo 1 ó 2, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I - A (Tabla I)

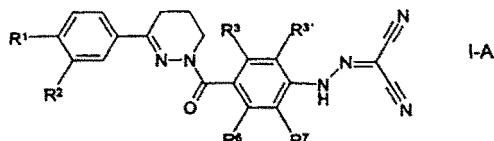


TABLA I

nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>3'</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Observaciones
I-A-1	OMe	OMe	F	H	H	H	
I-A-2	OMe	OMe	Cl	H	H	H	
I-A-3	OMe	OMe	H	H	H	H	
I-A-4	OMe	OMe	H	F	H	H	
I-A-5	OMe	OMe	H	Cl	H	Cl	
I-A-6	OMe	OEt	F	H	H	H	
I-A-7	OMe	OEt	Cl	H	H	H	
I-A-8	OMe	OEt	H	H	H	H	
I-A-9	OMe	OEt	H	F	H	H	
I-A-10	OMe	OEt	H	Cl	H	Cl	
I-A-11	OMe	OCp	F	H	H	H	
I-A-12	OMe	OCp	Cl	H	H	H	
I-A-13	OMe	OCp	H	H	H	H	
I-A-14	OMe	OCp	H	F	H	H	
I-A-15	OMe	OCp	H	Cl	H	Cl	
I-A-16	OMe	OCF <sub>2</sub>	F	H	H	H	
I-A-17	OMe	OCF <sub>2</sub>	Cl	H	H	H	
I-A-18	OMe	OCF <sub>2</sub>	H	H	H	H	
I-A-19	OMe	OCF <sub>2</sub>	H	F	H	H	
I-A-20	OMe	OCF <sub>2</sub>	H	Cl	H	Cl	
65	OMe = metoxi; OEt = etoxi; OCp = ciclopentoxi						

ES 2 268 157 T3

Ejemplo 5

Análogamente al Ejemplo 1 ó 2, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I-B (Tabla II)

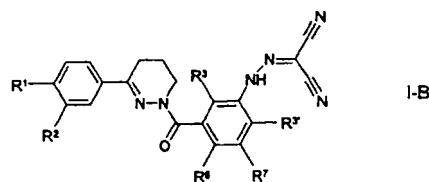


TABLA II

nr.	1	2	3	3'	6	7	Observaciones
I-B-1	Me	Me					
I-B-2	Me	Me	1				
I-B-3	Me	Me					
I-B-4	Me	Me			1		
I-B-5	Me	Me					
I-B-6	Me	Me		1			
I-B-7	Me	Me			Me		
I-B-8	Me	Et					
I-B-9	Me	Et	1				
I-B-10	Me	Et					
I-B-11	Me	Et				1	
I-B-12	Me	Et					
I-B-13	Me	Et		1			
I-B-14	Me	Et			Me		
I-B-15	Me	Cp					
I-B-16	Me	Cp	1				
I-B-17	Me	Cp					
I-B-18	Me	Cp				1	
I-B-19	Me	Cp					
I-B-20	Me	Cp		1			
I-B-21							

nr.	1	2	3	3'	6	7	Observaciones
	e	Cp		Me			
I-B-22	Me	CF2					
I-B-23	Me	CF2	1				
I-B-24	Me	CF2					
I-B-25	Me	CF2			1		
I-B-26	Me	CF2					
I-B-27	Me	CF2		1			
I-B-28	Me	CF2			Me		
OMe = metoxi; OEt = etoxi; OCp = ciclopentoxi							

## Ejemplo 6

Análogamente al Ejemplo 3, se atienden los siguientes compuestos de fórmula I-C (Tabla III)

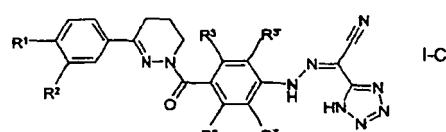


TABLA III

nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>3'</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	Observaciones
I-C-1	OMe	OMe	F	H	H	H	
I-C-2	OMe	OMe	Cl	H	H	H	
I-C-3	OMe	OMe	H	H	H	H	
I-C-4	OMe	OMe	H	F	H	H	
I-C-5	OMe	OMe	H	Cl	H	Cl	
I-C-6	OMe	OEt	F	H	H	H	
I-C-7	OMe	OEt	Cl	H	H	H	
I-C-8	OMe	OEt	H	H	H	H	
I-C-9	OMe	OEt	H	F	H	H	

ES 2 268 157 T3

I-C-10	OMe	OEt	H	Cl	H	Cl	
I-C-11	OMe	OCp	F	H	H	H	
I-C-12	OMe	OCp	Cl	H	H	H	
I-C-13	OMe	OCp	H	H	H	H	
I-C-14	OMe	OCp	H	F	H	H	
I-C-15	OMe	OCp	H	Cl	H	Cl	
I-C-16	OMe	OCF <sub>2</sub>	F	H	H	H	
I-C-17	OMe	OCF <sub>2</sub>	Cl	H	H	H	
I-C-18	OMe	OCF <sub>2</sub>	H	H	H	H	
I-C-19	OMe	OCF <sub>2</sub>	H	F	H	H	
I-C-20	OMe	OCF <sub>2</sub>	H	Cl	H	Cl	

### Ejemplo 7

30 Análogamente al Ejemplo 3, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I-D (Tabla IV)

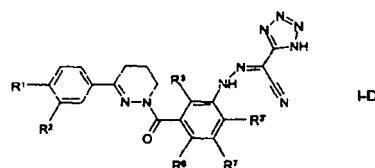


TABLA IV

nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>3'</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Observaciones
I-D-1	OMe	OMe	H	H	H	H	
I-D-2	OMe	OMe	Cl	H	H	H	
I-D-3	OMe	OMe	H	H	F	H	
I-D-4	OMe	OMe	H	H	Cl	H	
I-D-	OMe	OMe	H	F	H	H	
ID-	OMe	OMe	H	Cl	H	H	
ID-	OMe	OMe	H	OMe	H	H	
I-D-8	OMe	OEt	H	H	H	H	
I-D-9	OMe	OEt	Cl	H	H	H	
I-D-10	OMe	OEt	H	H	F	H	

nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Observaciones
I-D-11	OMe	OEt	H	H	Cl	H	
I-D-12	OMe	OEt	H	F	H	H	
I-D-13	OMe	OEt	H	Cl	H	H	
I-D-14	OMe	OEt	H	OMe	H	H	
I-D-15	OMe	OCp	H	H	H	H	
I-D-16	OMe	OCp	Cl	H	H	H	
I-D-17	OMe	OCp	H	H	F	H	
I-D-18	OMe	OCp	H	H	Cl	H	
I-D-19	OMe	OCp	H	F	H	H	
I-D-20	OMe	OCp	H	Cl	H	H	
I-D-21	OMe	OCp	H	OMe	H	H	
I-D-2	OMe	OCF <sub>2</sub>	H	H	H	H	
I-D-23	OMe	OCF <sub>2</sub>	Cl	H	H	H	
I-D-24	OMe	OCF <sub>2</sub>	H	H	F	H	
I-D-25	OMe	OCF <sub>2</sub>	H	H	Cl	H	
I-D-26	OMe	OCF <sub>2</sub>	H	F	H	H	
I-D-27	OMe	OCF <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	
I-D-28	OMe	OCF <sub>2</sub>	H	OMe	H	H	
OMe = metoxi; OEt = etoxi; OCp = ciclopentoxi							

40

### Ejemplo I

#### *Efecto de los compuestos de fórmula I sobre la proliferación de células T*

45

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) se aíslan de la sangre de donadores sanos mediante el método de gradiente de Lymfoprep. Se cultivan 2000000 PBMC/pozo en el medio de cultivo RPMI1640 que contiene 5% suero humano inactivado al calor (almacenamiento de AB) por 5 días a 37°C y 10% de CO<sub>2</sub> en platos de microtitulación con fondo plano de 96 pozos. Las células T dentro de la preparación PBMC se estimulan selectivamente con un anticuerpo monoclonal hasta CD3. Los cultivos se establecen como triplicados que incluyen un grupo de control que no recibe tratamiento. Los compuestos de fórmula I se disuelven en DMSO a 10-2 M y se diluye en medio de cultivo. Los medios de cultivo se tratan con DMSO equivalente a la concentración del inhibidor. 18 horas antes del final del ensayo, se adiciona 3H-timidina a los cultivos. La incorporación de radioactividad en las células se mide luego en un contador beta. Los datos de por lo menos tres experimentos independientes se calculan como inhibición porcentual del control (SEM del promedio) sin inhibidor. A partir de estos datos se determina el valor IC-50.

### Resultados

60

Los compuestos de fórmula I permiten una reducción marcada de proliferación de células T.

### Ejemplo II

65

#### *Efecto de los compuestos de fórmula I sobre la producción de citoquina en células monoquísticas de sangre periférica humana*

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se aíslan de la sangre de donantes sanos por medio del método de gradiente Lymfoprep. 200000 PBMC/pozo se cultivan en medio de cultivo RPMI1640 que contiene 5%

de suero humano activado con calor (AB depósito). A 37°C y CO<sub>2</sub> al 10% en platos de microtitulación de fondo plano y 96 pozos. Los cultivos se establecen como triplicados que incluyen un grupo de control. Las soluciones de los compuestos de fórmula I se preparan en DMSO a 10-2 M y se diluyen en medio de cultivo. Los cultivos de control se tratan con concentraciones de DMSO equivalentes a las concentraciones de inhibidor. Los sobrenadantes de cultivo de los tres experimentos independientes se almacenan y se mide la actividad de citoquina en el sobrenadante con kits de pruebas ELISA comercialmente disponibles. Los datos se calculan como inhibición/estimulación porcentual del control sin el componente y se determina el valor IC<sub>50</sub> o el valor EC<sub>50</sub> de los mismos en caso de estimulación.

*Resultado*

Los compuestos de fórmula I permiten una reducción marcada en la liberación de IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-12. La citoquina inmunosupresora IL-10, sin embargo, se estimula.

*Ejemplo III*

*Efecto de los compuestos de fórmula I sobre infarto de miocardio en ratas*

Los compuestos de fórmula I, administrados intraperitonealmente con 1, 3 y 10 mg/kg, 1 hora antes de una oclusión reversible de la arteria coronaria izquierda en ratas causan una reducción significativa dependiente de la dosis del tamaño del infarto. En correspondencia con esta protección se observa una reducción de niveles de TNF- $\alpha$  de plasma, tal como se mide mediante ELISA.

*Ejemplo IV*

*Efecto de los compuestos de fórmula I sobre infarto de miocardio experimental en conejos*

Hay un efecto cardioprotector por inhibición de PDE4 en conejos anestesiados sujetos a oclusión de arteria coronaria (rama lateral del *ramus circumflexus* de la arteria coronaria izquierda) seguido de 120 minutos de reperfusión. Los compuestos de fórmula I aplicados antes de la oclusión coronaria reducen el tamaño del infarto en comparación con el tratamiento placebo. Las áreas en riesgo son comparables entre los grupos verum y placebo. El efecto cardioprotector ya no se puede atribuir a efectos hemodinámicos favorables, puesto que la tasa cardiaca y la presión aortica promedio permanece constante en el protocolo experimental.

Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

*Ejemplo A*

*Viales de inyección*

Una solución de 100 g de un compuesto activo de la fórmula I y 5 g de hidrofósforo disódico se ajusta a un pH 6,5 en 3 L de agua bidestilada usando ácido clorhídrico, filtrado estéril, con el se llenan los viales de inyección, liofilizado bajo condiciones estériles y sellado asépticamente. Cada vial de inyección contiene 5 mg de compuesto activo.

*Ejemplo B*

*Supositorios*

Se funde una mezcla de 20 g de un compuesto activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soya y 1400 g de aceite de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg o de compuesto activo.

*Ejemplo C*

*Solución*

Se prepara una solución de 1 g de un compuesto activo de la fórmula I, 9.38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, 28.48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O y 0.1 g de cloruro de benzalkonio en 940 ml de agua bidestilada. Esta solución se ajusta a un pH 6,8, y se lleva hasta 1 L y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede usar en forma de gotas para ojos.

*Ejemplo D*

*Ungüento*

Se mezclan 500 mg de un compuesto activo de la fórmula I con 99.5 g de jalea de petróleo bajo condiciones asépticas.

# ES 2 268 157 T3

## Ejemplo E

### *Tabletas*

- 5 Se comprime una mezcla de 1 kg de compuesto activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de papa, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio para obtener tabletas de una manera habitual conteniendo cada tableta 10 mg de compuesto activo.

## Ejemplo F

10 *Tabletas revestidas*

Análogamente al Ejemplo E, se prensan tabletas y se recubren luego de una manera habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

15 Ejemplo G

### *Cápsulas*

- 20 Cápsulas de gelatina dura se hacen llenar con 2 kg de compuesto activo de una manera habitual de tal forma que cada cápsula contenga 20 mg del compuesto activo.

## Ejemplo H

25 *Ampolletas*

Se hacen llenar ampolletas con una solución de 1 kg de compuesto activo de la fórmula I en 60 L de agua bidestilada que sea filtrada estéril, liofilizadas bajo condiciones estériles y selladas asépticamente. Cada ampolla contiene 10 mg de compuesto activo.

30

35

40

45

50

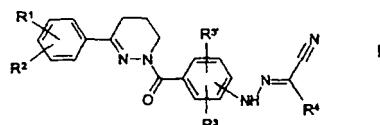
55

60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula I



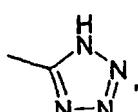
en la que

$R^1, R^2$  en cada caso independientemente uno de otro son H, OH, OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -SOR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> o Hal.

$R^1$  y  $R^2$  juntos son también  $-OCH_2O-$  o  $-OCH_2CH_2O-$

$R^3, R^{3'}$  en cada caso independientemente uno de otro son H,  $R^5$ , OH,  $OR^5$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^5$ ,  $NAA'$ ,  $NHCOR^5$ ,  $NHCOOR^5$ , Hal,  $COOH$ ,  $COOR^5$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR^5$  o  $CONR^5A'$ .

$R^4$  es  $CN_0$



<sup>30</sup> R<sup>5</sup> es A o cicloalquilo con 3 hasta 6 átomos de C que pueden substituirse por 1 hasta 5 átomos de F y/o Cl, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar,

A, A' en cada caso independientemente uno de otro son alquilo con 1 hasta 10 átomos de C o son alquenilo con 2 hasta 8 átomos de C, que pueden substituirse por 1 hasta 5 átomos de F y/o Cl,

35 A y A' juntos son también cicloalquilo o cicloalquileno con 3 hasta 7 átomos de C, donde un grupo  $\text{CH}_2$  puede reemplazarse por O, NH, NA, NCOA o NCOOA,

Ar es fenilo,

40 n es 0, 1 o 2,

Hal es F, Cl, Br o I

Y sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

45 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en los que  $R^1$ ,  $R^2$  en cada caso independientemente uno de otro son OA, A, OAr o Hal; y sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

50 3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en los que

$R^1, R^2$  en cada caso independientemente uno de otro son OA, A, OAr o Hal.

R<sup>3</sup> es H, Hal o OA:

<sup>4</sup> G. M. E. L. and L. L. L. (1964) *Anal. Chem.* 36, 1111.

$$B^1, B^2, \dots, 1, \dots, 1, \dots, 1, \dots, 1, \dots, \text{QA}, \text{A}, \text{QA}, \dots, \text{H}, \dots$$

B<sup>3</sup> - H<sub>2</sub>H<sub>1</sub> - OA

5

65 X sus sales, salesotas y estercoligómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

##### 5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en los que

# ES 2 268 157 T3

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> en cada caso independientemente uno de otro son OA, A, OAr o Hal,

R<sup>3</sup> es H, Hal o OA,

5 R<sup>5</sup> es A,

A es alquilo con 1 hasta 6 átomos de C;

Y sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

10 6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en los que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> en cada caso independientemente uno de otro son OA, A, OAr o Hal,

15 R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> en cada caso independientemente uno de otro son H, Hal o OA,

R<sup>5</sup> es A,

A es alquilo con 1 hasta 6 átomos de C.

20 Ar es fenilo;

Y sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

25 7. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados del grupo

a) 2-[(3-cloro-4-{1-[3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-metanoil}-fenil)-hidrazono]-malonitrilo,

30 b) 2-[(4-{1-[3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-metanoil}-fenil)-hidrazono]-malonitrilo,

c) 2-[(3-fluoro-4-{1-[3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-metanoil}-fenil)-hidrazono]-malonitrilo,

35 d) 2-[(4-{1-[3-(3-benziloxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-metanoil}-fenil)-hidrazono]-malonitrilo,

e) 2-[(4-{1-[3-(3,4-difluoro-fenilo)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-metanoil}-fenil)-hidrazono]-malonitrilo,

40 f) [(4-{1-[3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-metanoil}-3-fluoro-fenil)-hidrazono]-2-(1 H-tetrazol-5-il)-acetonitrilo,

g) 2-[(4-{1-[3-(4-etilo-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-metanoil}-fenil)-hidrazono]-malonitrilo,

45 h) 2-[(4-{1-[3-(3-propoxi-4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-metanoil}-fenil)-hidrazono]-malonitrilo,

i) 2-[(4-{1-[3-(3-isopropoxi-4-metoxi-fenilo)-5,6-dihidro-4 H-piridazina-1-il]-metanoil}-fenil)-hidrazono]-malonitrilo,

50 Y sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

8. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 hasta 7 como inhibidores de fosfodiesterase IV.

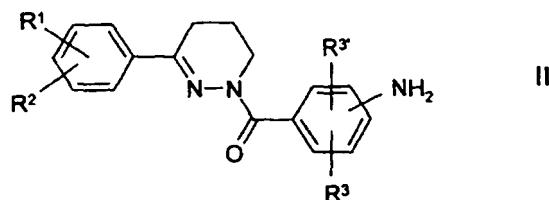
55 9. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I, donde R4 es ciano, y de sus sales y solvatos,

**caracterizado** porque

60

65

a) un compuesto de la fórmula II



en la que

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1, se hace reaccionar con malodinitrilo, o

b) en un compuesto de la fórmula I, se convierte un radical  $R^4$  en otro radical  $R^4$  convirtiendo un grupo ciano en un grupo tetrazol, y/o porque un compuesto básico de la fórmula I se convierte en una de sus sales mediante un tratamiento con un ácido.

20 10. Medicamento que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sus dales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o auxiliares.

25 11. Uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento de un sujeto que sufra de una enfermedad o condición mediada por la isozima PDE4 en su rol de regular la activación y desgranulación de eosinófilis humanas.

30 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 de compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables para la producción de un medicamento para el control de enfermedades alérgicas, asma, bronquitis crónica, dermatitis atópica, psoriasis y otras enfermedades de la piel, enfermedades inflamatorias, desórdenes autoinmunes, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, eesclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus o colitis ulcerativa, osteoporosis, reacciones de rechazo a trasplantes, caquexia, crecimiento de tumor o metástasis de tumor, sepsis, desórdenes de memoria, ateroesclerosis y SIDA.

33 13. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12 de un compuesto de fórmula I tal como se define en las  
reivindicaciones 1 a 7, para preparar un medicamento en el tratamiento o prevención de una o unos miembros selec-  
cionados del grupo consistente en asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma atópica, bronquial mediada por  
IgE; asma bronquial; asma esencial, asma verdadera; asma intrínseca causada por disturbios patofisiológicos; asma  
40 extrínseca causada por factores ambientales; asma esencial de causa desconocida o inaparente; asma no atópica; asma  
bronquítica; asma enfisematoso; asma inducida por ejercicio; asma ocupacional, asma inefectiva causada por infección  
bacterial, fúngica protozoal o viral, asma no alérgica; asma incipiente, síndrome de resollo infantil; broncoconstricción  
crónica o aguda; bronquitis crónica; pequeña obstrucción de vías aéreas; y enfisema;

45 enfermedades obstructivas o inflamatorias de vías aéreas de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o una enfermedad obstructiva o inflamatoria de vías aéreas que es un miembro seleccionado del grupo consistente de asma; neumoconiosis; neumonía eosinofílica crónica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés); COD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada con ella; COPD **caracterizada**  
50 por obstrucción progresiva de vías aéreas; síndrome de distensión respiratoria en adultos (ARDS, por sus siglas en inglés) y exacerbación de hiper-reactividad de vías aéreas a consecuencia de otra terapia de drogas; neumoconiosis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o neumoconiosis que sea un miembro seleccionado del grupo consistente de aluminosis o enfermedad de los trabajadores de la bauxita; antracosis o asma de los mineros, asbestosis o asma de trabajadores en calderas; calicosis o enfermedad de silex o pedernal; ptílosis causada por inhalación de polvo de las plumas de avestruz; siderosis causada por inhalación de partículas de hierro; silicosis o enfermedad de molinero; bisirosis o asma de polvo de algodón; y neumoconiosis de talco;

55

bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, o bronquitis que sea un miembro seleccionado del grupo consistente en bronquitis aguda; bronquitis laringotraqueal aguda; bronquitis araquídica; bronquitis catarral; bronquitis de croupus; bronquitis seca; bronquitis asmática infecciosa; bronquitis productiva; bronquitis de estafilococo o estreptococo; y bronquitis vesicular;

bronquiectasis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, o bronquiectasis que sea un miembro seleccionado del grupo consistente en bronquiectasis cilíndrica; bronquiectasis saculada; bronquiectasis fusiforme; bronquiectasis capilar; bronquiectasis quística; bronquiectasis seca; y bronquiectasis folicular; rinitis alérgica de temporada; o rinitis alérgica perenne;

- o sinusitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, o sinusitis que sea un miembro seleccionado del grupo consistente en sinusitis purulenta o no purulenta; sinusitis aguda o crónica; y sinusitis etmoides, frontal, maxilar o esfenoide;
- 5 o artritis reumatoide de cualquier tipo, etiología o patogénesis, o artritis reumatoide que sea un miembro seleccionado del grupo consistente en artritis aguda; artritis gotosa aguda; artritis crónica inflamatoria; artritis degenerativa; artritis infecciosa; artritis de Lyme; artritis proliferativa; artritis psoriática; y artritis vertebral; gota y fiebre y dolor asociados con inflamación;
- 10 un desorden relacionado con eosinofilis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, o un desorden relacionado con eosinofilis que sea un miembro seleccionado del grupo consistente en eosinofilia; eosinofilia de infiltración pulmonar; síndrome de Loffier; neumonía eosinofílica crónica; eosinofilia pulmonar tropical; aspergilosis bronconeumónica; aspergiloma; granulomas que contienen eosinofilis; angitis granulomatosa alérgica o síndrome de Churg-Strauss; poliarteritis nodosa (PAN); y vasculitis necrotizante sistémica; dermatitis atópica; o dermatitis alérgica; o eczema alérgica o atópica;
- 15 15 urticaria de cualquier tipo, etiología o patogénesis, o urticaria que sea un miembro seleccionado del grupo consistente en urticaria mediada por inmunidad; urticaria mediada por complemento; urticaria inducida por material urticariogénico; urticaria inducida por agente físico; urticaria inducida por stress; urticaria idiopática; urticaria aguda; urticaria crónica; angioedema; urticaria colinérgica; urticaria fría en la forma dominante autosomal o en la forma adquirida; urticaria por contacto; urticaria gigante; y urticaria papular;
- 20 20 conjuntivitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, o conjuntivitis que sea un miembro seleccionado del grupo consistente en conjuntivitis actínica; conjuntivitis catarral aguda; conjuntivitis contagiosa aguda; conjuntivitis alérgica; conjuntivitis atópica; conjuntivitis catarral crónica; conjuntivitis purulenta; y conjuntivitis vernal;
- 25 25 uveitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, o conjuntivitis que sea un miembro seleccionado del grupo consistente en inflamación de toda o o parte de la uvea; uveitis anterior; iritis; ciclitis; iridociclitis; uveitis granulomatosa; uveitis no granulomatosa; uveitis fagoantigénica; uveitis posterior; coroiditis; y corioretinitis;
- 30 30 soriasis;
- Esclerosis múltiple de cualquier tipo, etiología o patogénesis, o conjuntivitis que sea un miembro seleccionado del grupo consistente en esclerosis múltiple primaria progresiva; o una enfermedad autoinmune/inflamatoria que sea un miembro seleccionado del grupo consistente de desórdenes hematológicos autoinmunes; anemia hemolítica; anemia aplástica; anemia pura de células rojas; púrpura idiopática trombocitopénica; lupus eritematoso sistémico; policondritis; escleroderma; granulomatosis de Wegner; dermatomiositis; hepatitis crónica activa; miastenia gravis; síndrome de Stevens-Johnson; sprue idiopático; enfermedades inflamatorias autoinmunes del intestino; colitis ulcerativa; enfermedad de Crohn; oftalmopatía endocrínica; enfermedad de Grave; sarcoidosis; alveolitis; neumonitis crónica de hipersensibilidad; cirrosis biliar primaria; diabetes juvenil o diabetes mellitus tipo 1; uveitis anterior; uveitis granulomatosa o posterior; queratoconjuntivitis sicca; queratoconjuntivitis epidémica; fibrosis pulmonar difusa intersticial o fibrosis de pulmón intersticial; fibrosis pulmonar idiopática; fibrosis quística; artritis psoriática; glomerulonefritis con o sin síndrome nefrótico; glomerulonefritis aguda; síndrome idiopático nefrótico; nefropatía de cambio mínimo; enfermedades inflamatorias/hiperproliferativas de la piel; psoriasis; dermatitis atópica; dermatitis por contacto; dermatitis alérgica por contacto; penfigus beníno familiar; penfigus eritematoso; penfigus foliaceo; y penfigo vulgar;
- 40 45 prevención de rechazo alogénico de implante que sigue al trasplante de órganos; enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, o sus siglas en inglés) de cualquier tipo, etiología o patogénesis, o enfermedad intestinal inflamatoria que sea un miembro seleccionado del grupo consistente en colitis ulcerativa (UC, por sus siglas en inglés); colitis colagenosa; colitis poliposa; colitis transmural; y enfermedad de Crohn (CD, por sus siglas en inglés);
- 50 55 choque séptico de cualquier tipo, etiología o patogénesis, o choque séptico que sea un miembro seleccionado del grupo consistente en fallo renal; fallo renal agudo; caquexia; caquexia por malaria; caquexia hipofisial; caquexia urémica; caquexia cardiaca; caquexia suprarenal o enfermedad de Addison; caquexia cancerosa; y caquexia como una consecuencia de infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH);
- lesión de hígado; hipertensión pulmonar; hipertensión inducida por hipoxia; enfermedades de pérdida de hueso; osteoporosis primaria; y osteoporosis secundaria;
- 60 65 desórdenes del sistema nervioso central de cualquier tipo, etiología o patogénesis, o desórdenes del sistema nervioso central que sea un miembro seleccionado del grupo consistente en depresión; enfermedad de Parkinson; discapacidad de aprendizaje y memoria; diskinesia tardía; dependencia de drogas; demencia arteriosclerótica; y demencias que acompañan la corea de Huntington, la enfermedad de Wilson, parálisis agitans, y atrofias talámicas; infección, especialmente infección por virus donde tales virus incrementan la producción de TNF- $\alpha$  en su huésped, o donde tales virus son sensibles a la sobreregulación de TNF- $\alpha$  en su huésped para que su replicación u otras actividades vitales se impacten adversamente, incluyendo un virus que sea un miembro seleccionado del grupo consistente de VIH-1, VIH-2, y VIH-3; citomegalovirus, CMV; influenza; adenovirus; y virus de Herpes, incluyendo Herpes zoster y Herpes simplex;

## ES 2 268 157 T3

5 infecciones por levaduras y hongos donde dicha levadura y hongos son sensibles a la sobreregulación por TNF- $\alpha$  u obtienen producción de TNF- $\alpha$  en su huésped, por ejemplo, meningitis fúngica; particularmente al administrar en conjunción con otras drogas de elección para el tratamiento de infecciones sistémicas con levaduras u hongos, incluyendo pero sin limitarse a polimixinas, por ejemplo, Polimicins B; imidazoles, por ejemplo, clotrimazol, econazol, miconazol, y ketoconazol; triazoles, por ejemplo, fluconazol e itraconazol; y amfotericinas, por ejemplo, Amfotericina B y Amfotericin B liposomal;

10 lesión por isquemia-reperfusión; diabetes autoinmune; auoinmunidad retinal; leucemia crónica linfocítica; infecciones por VIH, lupus eritematoso; enfermedades de riñón y uretra; desórdenes urogenitales gastrointestinales; y enfermedades de la próstata.

15 14. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 11, 12 ó 13 de un compuesto de fórmula I, tal como se definió en las reivindicaciones 1 a 7, para preparar un medicamento para el tratamiento de (1) enfermedades y condiciones inflamatorias que comprenden inflamación de articulaciones, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, glomerulonefritis crónica, dermatitis, y enfermedad de Crohn; (2) enfermedades y condiciones respiratorias que comprenden: asma, síndrome de distensión respiratoria aguda, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, bronquitis, enfermedad obstructiva crónica de vías aéreas, y silicosis; (3) enfermedades y condiciones infecciosas que comprenden: sepsis, choque séptico, choque endotóxico, gram negativas, sepsis, síndrome de choque tóxico, fiebre y mialgias debido a infección bacterial, viral o fúngica, e influenza; (4) enfermedades y condiciones inmunes que comprenden: diabetes autoinmune, lupus eritematoso sistémico, reacción de huésped frente a implante,

20 25 rechazos a trasplantes, esclerosis múltiple, psoriasis, y rinitis alérgica; y (5) otras enfermedades y condiciones que comprenden: enfermedades de reasorción de hueso, lesión por reperfusión; caquexia secundaria a la infección o malignidad; caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida humana (SIDA)), infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), o complejo relacionado con SIDA (ARC, por sus siglas en inglés); formación queloide; diabetes mellitus del tipo 1; y leucemia.

30 35 15. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 de un compuesto de fórmula I tal como se define en las reivindicaciones 1 a 7, para preparar un medicamento para tratar enfermedades de miocardio.

40 45 16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15 de un compuesto de fórmula I, tal como se define en las reivindicaciones 1 a 7, para preparar un medicamento para tratar enfermedades del miocardio donde dichas enfermedades del miocardio muestran características inflamatorias e inmunológicas.

50 55 17. Uso de acuerdo con la reivindicación 15 de un compuesto de fórmula I, tal como se define en las reivindicaciones 1 a 7, para preparar un medicamento para tratar una enfermedad de arteria coronaria; lesión de isquemia/reperfusión del miocardio reversible o irreversible, fallo cardiaco y restenosis agudo o crónico, incluyendo restenosis por intro-restricción y restenosis de restricción-restricción.

60 65 18. La combinación de un compuesto tal como se define en las reivindicaciones 1 a 7 junto con uno o más miembros seleccionados del grupo consistente en lo siguiente:

(a) Inhibidores de biosíntesis de leukotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO), y antagonistas de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP, por sus siglas en inglés) seleccionadas del grupo consistente en zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalín; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituido)-tiofen-2-alquilosulfonamidas; 2,6-di-tert.-butilofenol hidrazonas; Zeneca ZD-2138; SB-210661; compuesto de piridinil-sustituido 2-cianonaftaleno L-739,010; compuesto de 2-cianoquinolina L-746,530; compuestos de indol y quinolina MK-591, MK-886, y BAY x 1005;

(b) Antagonistas de receptor para leukotrienos LTB4, LTC4, LTD4, y LTE4 seleccionados del grupo consistente en compuesto de fenotiazin-3-ona L-651,392; compuesto de amidino CGS-25019c; compuesto de benzoxazolamina ontazolast; compuesto de benzenecarboximidamida BIIL 284/260; compuestos zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, irlukast (CGP 45715A), y BAY x 7195;

(c) inhibidores de PDE4;

(d) inhibidores de 5-Lipoxigenasa (5-LO); y antagonistas de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP);

(e) inhibidores duales de 5-lipoxigenasa (5-LO) y antagonistas de factor activador de plaqueta (PAF, por sus siglas en inglés);

(f) antagonistas de Leukotrieno (LTAs) de LTB4, LTC4, LTD4, LTE4;

(g) antagonista de receptor antihistamínico H1 cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, clorfeniramina;

(h) antagonistas de receptor gastroprotectores H2;

## ES 2 268 157 T3

(i) agentes simpatomiméticos vasoconstrictores agonistas de adrenoreceptores  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  administrados oral o tópicamente para uso descongestionante, seleccionados del grupo consistente de propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropolamina, pseudoefedrina, nafazolina, hidrocloruro, hidrocloruro de oximetazolina, hidrocloruro de tetrahidrozolina, hidrocloruro de xilometazolina e hidrocloruro de etilnorepinefrina;

5 (j) uno o más de agonistas de adrenoreceptor  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  tal como se indica arriba en (i) en combinación con uno o más inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) como se indica arriba en (a);

10 (k) agentes anticolinérgicos bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina;

(I) agonistas de adrenoreceptor  $\beta 1$  a  $\beta 2$  seleccionados del grupo consistente de metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol, y pirbuterol;

15 (m) Teofilina y aminofilina;

(n) cromoglicato de sodio;

(o) antagonistas de receptor muscarínico (M1, M2, y M3);

20 (p) inhibidores de COX-1 (NSAIDs); y óxido nítrico NSAIDs;

(q) inhibidor selectivo de COX-2;

25 (r) mimética de factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-1);

(s) Ciclesonida;

30 (t) glucocorticoides inhalados con efectos laterales sistémicos reducidos seleccionados del grupo consistente en prednisona, prednisolona, flunisolida, acetonida de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasone;

(u) Inhibidores de triptasa;

35 (v) Antagonistas de factor activador de plaqueta (PAF);

(w) Anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas;

40 (x) IPL 576;

(y) Agentes de factor de necrosis anti-tumoral (TNF $\alpha$ ) seleccionados del grupo consistente en etanercept, infliximab, y D2E7;

45 (z) DMARDs seleccionados del grupo consistente de leflunomida;

(aa) TCR péptidos;

(bb) Inhibidores de enzima convertidora de interleuquina (ICE);

50 (cc) inhibidores de IMPDH;

(dd) antagonistas de inhibidores de molécula de adhesión incluyendo VLA-4;

(ee) Catepsinas;

55 (ff) inhibidores de kinasa MAP;

(gg) Inhibidores de dehidrogenasa fosfato de glucosa-6;

60 (hh) Antagonistas de receptor Kinin-B1 y B2;

(ii) Oro en forma de un grupo aurotio en combinación con grupos hidrofílicos;

(jj) Agentes inmunosupresores seleccionados del grupo consistente de ciclosporina, azatioprina, y metotrexato;

65 (kk) Agentes antigotosos seleccionados del grupo consistente de colquicinas;

(II) Xantina oxidasa seleccionada del grupo consistente de alopurinol;

# ES 2 268 157 T3

(mm) Agentes uricosuricos seleccionados del grupo consistente de probenecid, sulfinpirazona y benzborazona;

(nn) Agentes antineoplásicos que son drogas antimitóticas seleccionadas del grupo consistente de vinblastina y vincristina;

5 (oo) secretagogas de hormona de crecimiento;

10 (pp) inhibidores de metaloproteasas matriz (MMPs) que se seleccionan del grupo consistente de estromelisinas, las colagenasas, las gelatinas, aggrecanasa, colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisin-1 (MMP-3), estromelisin-2 (MMP-10), y estromelisin-3 (MMP-11);

15 (qq) Factor de crecimiento transformador (TGF $\beta$ );

20 (rr) Factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF);

15 (ss) Factor de crecimiento fibroblástico seleccionado del grupo consistente de factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF);

20 (tt) Factor estimulador de colonia macrófaga de granulocito (GM-CSF);

25 (uu) Capsaicina;

20 (vv) antagonistas de receptor de taquikinina NK1 y NK3 seleccionados del grupo consistente de NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418;

25 (ww) Inhibidores de elastasa seleccionados del grupo consistente de UT-77 y ZD-0892;

y

30 (xx) agonistas de receptor de adenosina A2a.

35 19. Medicamento que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones y al menos un ingrediente activo de medicamento adicional.

20. Conjunto (kit) consistente de paquetes separados de

40 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 hasta la 15 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones,

y

45 (b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

50

55

60

65