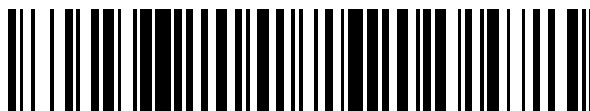


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 829 052**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2016 PCT/IB2016/057105**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2017 WO17089985**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2016 E 16805218 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2020 EP 3380465**

54 Título: **Derivados de diaminopiridina**

30 Prioridad:

**26.11.2015 EP 15196542**

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

**28.05.2021**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**THOMA, GEBHARD**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 829 052 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

Derivados de diaminopiridina

5 La presente invención describe derivados de diaminopiridina novedosos que exhiben propiedades moduladoras de JAK. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos novedosos, métodos para utilizar dichos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos que son sensibles a la modulación de JAK, y procesos para preparar los compuestos que se describen en lo sucesivo en la presente.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de estos, y a su uso en la modulación de JAK. Por tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos sensibles a la modulación de JAK. Tales enfermedades y/o trastornos incluyen habitualmente, entre otros, dermatitis atópica, psoriasis y otras enfermedades y/o trastornos, por ejemplo, como se describe en lo sucesivo en la presente. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden, por ejemplo, derivados de diaminopiridina novedosos de fórmula (I), métodos para utilizar dichos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, y procesos para preparar dichos compuestos novedosos.

20 Antecedentes de la invención

La transducción de señales iniciada por múltiples citocinas y receptores de factores de crecimiento está mediada por tirosín cinasas no receptoras dedicadas de la familia de las cinasas Janus (JAK). Los cuatro miembros de esta familia (JAK 1-3 y Tyk2) son proteínas de múltiples dominios de aproximadamente 130 kDa y son altamente homólogas respecto a la estructura de sus dominios. El dominio catalítico de la cinasa ubicado en el extremo C-terminal está precedido por un dominio de pseudocinasa, un dominio de homología Src 2 (SH2) y el dominio FERM N-terminal (homología de cuatro punto uno, ezrina, radixina y moesina). Este último sirve para facilitar la interacción entre la proteína JAK y el receptor de citocinas. De acuerdo con la vía de señalización canónica, la unión del ligando a su receptor afin desencadena la intervención de las cinasas JAK que, en una serie de eventos de fosforilación que tienen el receptor como diana, las propias JAK y uno o varios de los 6 representantes de los miembros de la familia STAT (transductor de señales y activador de la transcripción) transmiten la señal a las células. Los STAT fosforilados dimerizan y migran hacia el núcleo, donde entran a formar parte de complejos reguladores de la transcripción, los cuales conducen a la transcripción de genes receptivos. La vía de señalización canónica de JAK-STAT se conserva evolutivamente y es activa en múltiples tipos celulares, donde es utilizada por varias hormonas, factores de crecimiento y citocinas y sus receptores. Esta vía de señalización clave ha sido elucidada en los últimos 25 años y ha sido objeto de múltiples artículos de revisión excelentes. Remítase a *Cytokine receptors and the involvement of JAK kinases* (de Cox y Cools, *Chemistry & Biology* 18, 25 de marzo de 2011).

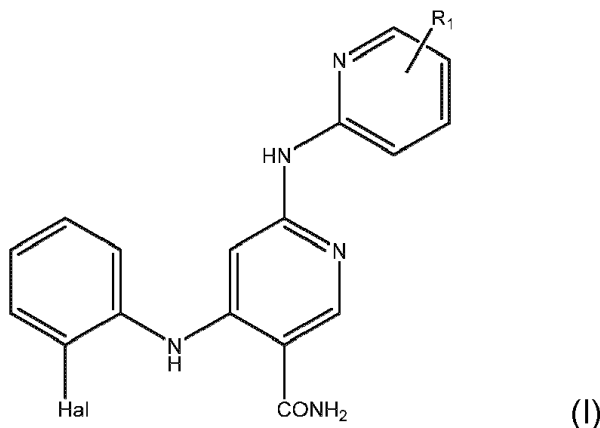
Debido a sus papeles clave en múltiples vías de citocinas, se cree que los inhibidores de JAK tienen valor terapéutico para enfermedades en las que la señalización dependiente de JAK presenta un aumento patológico. La inhibición de las cuatro cinasas JAK puede representar una estrategia terapéutica atractiva para tratar enfermedades y/o trastornos asociados con la disregulación del sistema inmunitario. Se considera que la inhibición sistémica así como la restringida por órganos de la señalización de JAK tiene un alto valor terapéutico.

45 Los documentos D1 (WO2014/074660) y D2 (WO2014/074675) describen compuestos piridílicos sustituidos con alquilamida útiles como moduladores de IL-12, IL-23 y/o IFN $\alpha$  o, más generalmente, útiles como moduladores de cinasas. Ni D1 ni D2 describen los compuestos de la invención.

Compendio de la invención

50 La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables de estos, y a su uso para modular JAK, y puede incluir además, entre otros, el tratamiento de enfermedades y/o trastornos tales como enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS), gota, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Sjögren, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmunitaria crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis de contacto, rinitis alérgica), aterosclerosis, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pancreatitis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, rechazo de trasplante mediado por anticuerpos (RMA), enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de trasplante crónico y agudo o hiperagudo mediado por linfocitos B.

Más concretamente, en la realización 1, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este;



donde  
 $R_1$  es H o alquilo  $C_1-C_6$ ; y  
 Hal es halógeno.

#### Descripción detallada de la invención

En su realización más amplia (realización 1), la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este tal como se ha descrito anteriormente en la sección Compendio de la invención.

La realización 2 de la presente invención se refiere a un compuesto de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Hal es cloro o fluoro.

La realización 3 de la presente invención se refiere a un compuesto de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Hal es cloro.

La realización 4 de la presente invención se refiere a un compuesto de la realización 1, 2 o 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde  $R_1$  es metilo.

La realización 5 de la presente invención se refiere a un compuesto de la realización 1, 2 o 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde  $R_1$  es hidrógeno.

La realización 6 de la presente invención se refiere a un compuesto de la realización 1, 2, 3 o 4 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde  $R_1$  es metilo en la posición 6 del anillo de piridina asociado.

La realización 7 de la presente invención se refiere a un compuesto de la realización 1 o 4 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que se selecciona entre  
 4-((2-clorofenil)amino)-6-(piridin-2-ilamino)nicotinamida; y  
 4-((2-clorofenil)amino)-6-((6-metilpiridin-2-il)amino)nicotinamida.

La realización 8 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

La realización 9 se refiere a una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

La realización 10 se refiere a un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como modulador de JAK.

La realización 11 se refiere a un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como medicamento.

#### Definiciones

La expresión «alquilo  $C_{1-6}$ », tal como se utiliza en la presente, se refiere a un resto hidrocarbonado ramificado o no ramificado totalmente saturado que tiene hasta 6 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, se refiere a restos hidrocarbonados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo y similares.

El término «halógeno» o «halo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo; y se puede referir en particular a cloro, fluoro.

5 Los términos «sal» o «sales», tal como se utilizan en la presente, se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las «sales» incluyen, en particular, «sales farmacéuticamente aceptables». La expresión «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que habitualmente no son indeseadas desde un punto de vista biológico o de otra forma. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de  
10 ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, cloruro/clorhidrato, citrato, fumarato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

15 Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.  
20

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales de este tipo se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Las reacciones de este tipo normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, cuando sea posible, es deseable el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden consultar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en «Remington's Pharmaceutical Sciences», 20.<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en «Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use» de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).  
25  
30

También se pretende que cualquier fórmula proporcionada en la presente represente formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>F, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>125</sup>I, respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente tal como se definen en la presente, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos tales como <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C, o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos tales como <sup>2</sup>H y <sup>13</sup>C. Los compuestos marcados isotópicamente de este tipo son útiles en estudios metabólicos (con <sup>14</sup>C), estudios de reacción cinéticos (con, por ejemplo, <sup>2</sup>H o <sup>3</sup>H), técnicas de detección o formación de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos los ensayos de distribución tisular de sustratos o fármacos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado o <sup>18</sup>F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Generalmente se pueden preparar compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.  
35  
40  
45

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, <sup>2</sup>H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, puede estar definida por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión «factor de enriquecimiento isotópico», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).  
50  
55  
60

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, por ejemplo, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como dadores y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en solución los compuestos de fórmula (I) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de este modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

La expresión «portador farmacéuticamente aceptable», tal como se utiliza en la presente, incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizantes farmacológicos, aglutinantes, excipientes, agentes desintegrantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares y combinaciones de estos, tal como serían conocidos por los expertos en la técnica (remítase, por ejemplo, a *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.<sup>a</sup> ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Salvo en lo que concierne a cualquier portador convencional que sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

La expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejorará los síntomas, aliviará afecciones, retrasará o ralentizará la progresión de la enfermedad o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediados por JAK, o (ii) asociados con la actividad de JAK, o (iii) caracterizados por la actividad (normal o anómala) de JAK; o (2) reducir o inhibir la actividad de JAK; o (3) reducir o inhibir la expresión de JAK. En otra realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de JAK; o reducir o inhibir la expresión de JAK parcial o totalmente.

El término «sujeto», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal. Normalmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.

El término «inhibir», «inhibición» o «que inhibe», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, trastorno o enfermedad concretos, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

El término «tratar», «que trata» o «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno, tal como se utiliza en la presente, se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a mitigar o mejorar al menos un parámetro físico incluidos aquellos que pueden no ser perceptibles por el paciente. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambas. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en la presente, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría, desde un punto de vista biológico, médico o en su calidad de vida, de dicho tratamiento.

Tal como se utiliza en la presente, se debe interpretar que el término «un», «uno/a», «el/la» y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) abarcan tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, «tal/es como») proporcionados en la presente tiene por objeto únicamente ilustrar mejor la invención y no supone ninguna limitación del alcance de la invención que por lo demás se reivindica.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del (de los) compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50% de exceso enantiomérico, al menos un 60% de exceso enantiomérico, al menos un 70% de exceso enantiomérico, al menos un 80% de exceso enantiomérico, al menos un 90% de exceso enantiomérico, al menos un 95% de exceso enantiomérico o al menos un 99% de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden estar presentes, si es posible, en forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*).

Por consiguiente, tal como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles rotámeros, atropisómeros, tautómeros, isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (enantiómeros), racematos o mezclas de estos.

Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar, basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidas con una base o ácido ópticamente activo, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear de este modo un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus enantiómeros ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzotartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando una fase estacionaria quiral.

Además, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos o pueden incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos de forma inherente o por diseño con disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen agua); por lo tanto, se pretende que la invención englobe tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término «solvato» se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de este) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son aquellas utilizadas comúnmente en el campo farmacéutico, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término «hidrato» se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluidas las sales, hidratos y solvatos de estos, pueden formar polimorfos de manera inherente o por diseño.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en una forma sólida (que incluye, sin carácter limitante, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en una forma líquida (que incluye, sin carácter limitante, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes tamponantes convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Habitualmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con películas o tener un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y las composiciones de este tipo pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes

aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparados farmacéuticamente refinados y de gusto agradable. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes atóxicos, farmacéuticamente aceptables, que sean adecuados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no están recubiertos o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tubo digestivo y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede utilizar un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y favorablemente se preparan supositorios a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias valiosas desde el punto de vista terapéutico. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del principio activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para el suministro transdérmico incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para facilitar el paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos adoptan la forma de un apósito que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para suministrar el compuesto de la piel del hospedador con una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y un medio para fijar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen suspensiones, soluciones acuosas, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para el suministro por aerosol o similares. Dichos sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de piel, por ejemplo, para el uso profiláctico en cremas de protección solar, lociones, espráis y similares. Por tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluidas las cosméticas, muy conocidas en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Tal como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden suministrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de spray en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan poca humedad, y condiciones de baja humectación o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de manera que mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de modo que se puedan incluir en kits de vademécum adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, sin carácter limitante, envases de láminas metálicas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases de tipo blíster y envases de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como principio activo. Tales agentes, que se denominan en la presente «estabilizantes», incluyen, sin carácter limitante, antioxidantes tales como el ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos, etc.

#### Parte experimental

##### Abreviaturas:

BINAP:	(2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> :	Carbonato de cesio
DMSO:	Sulfóxido de dimetilo
g:	gramo
h:	hora
NaHMDS:	Bis(trimetilsilil)amiduro de sodio
min:	minutos
MS:	Espectrometría de masas
mL o ml:	mililitro
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> :	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
THF:	Tetrahidrofurano
UPLC:	Cromatografía líquida de ultrarresolución

**Métodos analíticos****Cromatografía líquida:**

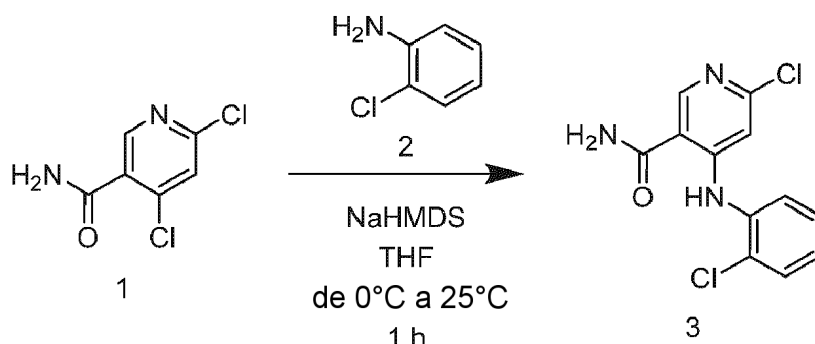
5

UPLC/MS:	Waters Acquity UPLC +Waters ZQ2000 MS
UV-PDA:	210 - 450 nM
Intervalo de MS:	100 – 1200 Da
Columna:	Acquity HSS T3 2,1 x 50 mm 1,8 µ a 60 °C
Fase móvil:	A: agua + 0,05% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,04% de ácido fórmico

Tiempo [min]	Flujo [mL/min]	A [%]	B [%]
0,00	1,000	95	5
1,40	1,000	2	98
1,80	1,000	2	98
1,90	1,000	95	5
2,00	1,000	95	5

**Síntesis del intermedio 3****6-cloro-4-((2-clorofenil)amino)nicotinamida:**

10

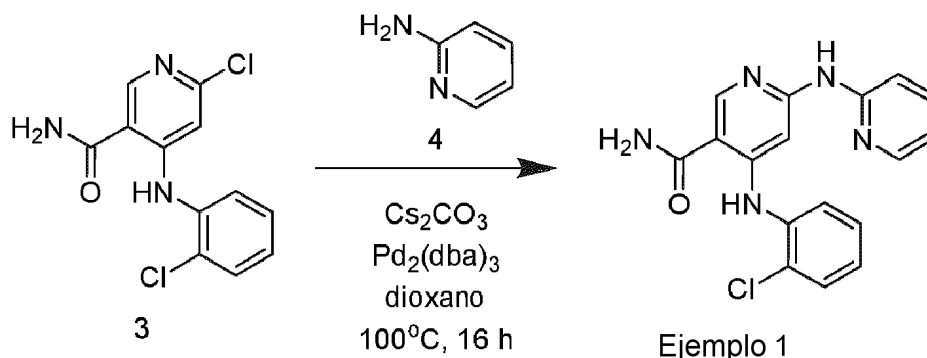


A 0 °C, se añadió una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (NaHMDS) en THF (340,8 mL) gota a gota a una solución de **1** (9,3 g, 48,7 mmol) y **2** (7,68 mL, 73 mmol) en THF (100 mL) y la mezcla se agitó durante 3 h a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se desactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto crudo se agitó con éter dietílico (200 mL) durante 0,5 h y se filtró para obtener **3** (12,8 g, 95% de pureza) como un sólido de color amarillo pálido. MS: 282,0 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ= 8,52 (1 H, s), 11,00 (1 H, s), 9,74 (1 H, m), 8,59 (1 H, s), 8,09 (2 H, m), 7,70 (1 H, d), 7,59 (1 H, d), 7,52 (1 H, t), 7,43 (1 H, t), 7,40 (1 H, m), 7,17 (2 H, m), 6,72 (1 H, d), 2,26 (3 H, s).

15

20

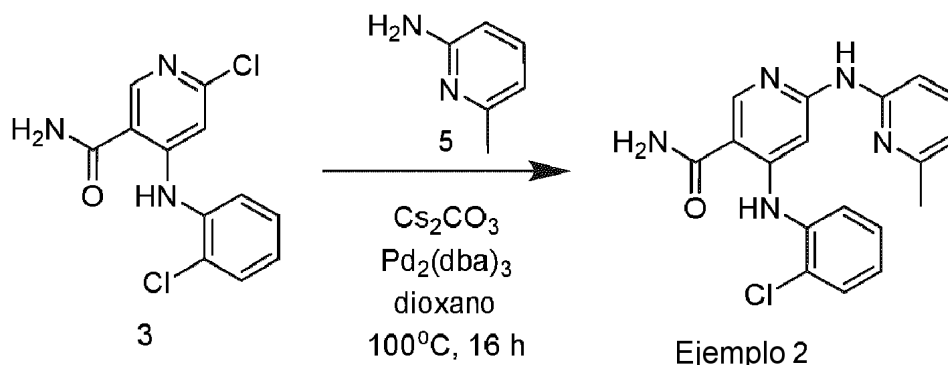
**Síntesis del Ejemplo 1****4-((2-clorofenil)amino)-6-(piridin-2-ilamino)nicotinamida:**



A una solución agitada de **3** (5,9 g, 20,9 mmol) en dioxano (150 mL), se añadió a 25 °C **4** (2,95 g, 31,4 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17 g, 52,3 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,92 g, 2,09 mmol), BINAP (1,95 g, 3,14 mmol) y trietilamina (4,4 mL, 31,4 mmol). La solución resultante se desgasificó y se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación mediante combiflash utilizando una columna Silicycle de 40 g (4% de metanol en diclorometano) proporcionó el Ejemplo 1 (1,6 g, 98% de pureza) como un sólido blanquecino. Tiempo de retención: 0,67 min; MS: 340,1 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ= 8,52 (1 H, s), 8,11 (1 H, m), 7,72-7,62 (3 H, m), 7,56 (1 H, m), 7,41 (2 H, m), 7,18 (1 H, m), 6,90 (1 H, m).

#### Síntesis del Ejemplo 2

**4-((2-clorofenil)amino)-6-((6-metilpiridin-2-il)amino)nicotinamida:**



A una solución agitada de **3** (5,9 g, 20,9 mmol) en dioxano (150 mL), se añadió a 25 °C **4** (3,39 g, 31,4 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17 g, 52,3 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,92 g, 2,09 mmol), BINAP (1,95 g, 3,14 mmol) y trietilamina (4,4 mL, 31,4 mmol). La solución resultante se desgasificó y se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación mediante combiflash utilizando una columna Silicycle de 40 g (4% de metanol en diclorometano) proporcionó el Ejemplo 2 (2,9 g, 99,5% de pureza) como un sólido blanquecino. Tiempo de retención: 0,74 min; MS: 354,2 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ= 10,84 (1 H, s), 8,60 (1 H, s), 8,35 (1 H, m), 7,80 (1 H, m), 7,59 (2 H, m), 7,41 (1 H, m), 7,25 (1 H, m), 6,73 (1 H, s).

#### Parte biológica

Ensayos enzimáticos de JAK. Para los ensayos enzimáticos, se expresaron fusiones con GST purificadas por afinidad de los dominios de las cinasas activas (GST-JAK1 (866-1154), GST-JAK2 (808-1132), GST-JAK3 (811-1124), and GST-TYK2(888-1187) en células de insectos o se adquirieron de Invitrogen (Carlsbad, EE. UU.). Todos los ensayos se realizaron en placas de microtitulación de 384 pocillos con diluciones de los compuestos en serie de 8 puntos. Las reacciones de las cinasas se iniciaron mediante la adición por pasos de 4,5 µL por pocillo de una solución de péptido/ATP 2x y 4,5 µL por pocillo de una solución de la enzima 2x. La concentración final de ATP utilizada en los ensayos corresponde a la KmATP determinada individualmente para la enzima respectiva. Tampón de ensayo: HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 1 mM, 0,02% de Tween20, 0,02% de BSA, 0,6% de DMSO, beta-glicerofosfato 10 mM y ortovanadato de sodio 10 µM. Los otros componentes se ajustaron específicamente para los ensayos de cinasas respectivos: JAK1: enzima 16 nM, ATP 70 µM, sustrato peptídico 2 µM, MgCl<sub>2</sub> 12 mM. JAK2: enzima 1,8 nM, ATP 20 µM, sustrato peptídico 2 µM, MgCl<sub>2</sub> 9 mM. JAK3: enzima 13 nM, ATP 18 µM, sustrato peptídico 2 µM, MgCl<sub>2</sub> 1,5 mM. Tyk2: enzima 3,5 nM, ATP 35 µM, sustrato peptídico 2 µM, MgCl<sub>2</sub> 9 mM. La solución de parada fue HEPES 100 mM de pH 7,5, 5% de DMSO, 0,1% de reactivo de recubrimiento Caliper, EDTA 10 mM y 0,015% de Brij35. El sustrato peptídico utilizado en los ensayos de JAK2 y Tyk2 fue FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH<sub>2</sub> y Carboxifluoresceína-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK para los ensayos de JAK2 y JAK3. Las reacciones de las cinasas se incubaron a 30 °C durante 60 minutos y se terminaron mediante la adición de 16 µL por pocillo de solución de parada. Los péptidos fosforilados y no fosforilados se separaron utilizando la tecnología de cambio de movilidad de microfluidos Caliper en una estación de trabajo Caliper LC3000 y las actividades cinasas se calcularon a partir de las cantidades de fosfopéptido formado.

Datos de  $CI_{50}$  determinados mediante los ensayos enzimáticos de JAK:

	JAK1	JAK2	JAK3	Tyk2
Ejemplo 1	18 nM	14 nM	9 nM	14 nM
Ejemplo 2	12 nM	25 nM	15 nM	24 nM

## 5 Sección de utilidad

Los compuestos de la presente invención son útiles habitualmente en la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades donde JAK juega un papel, por ejemplo, en enfermedades o trastornos seleccionados entre enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS), gota, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Sjögren, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmunitaria crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis de contacto, rinitis alérgica), aterosclerosis, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pancreatitis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, rechazo de trasplante mediado por anticuerpos (RMA), enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de trasplante crónico o agudo e hiperagudo mediado por linfocitos B.

Preferentemente, los compuestos de la presente invención son útiles en particular en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que afecta o está mediado por el sistema inmunitario.

## 20 Dosis

Para los usos anteriores, la dosis requerida variará obviamente dependiendo del modo de administración, la afección particular que se vaya a tratar y el efecto deseado. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente con dosis diarias de aproximadamente 0,02 a 25 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, seres humanos, puede estar habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 2 g, administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración oral pueden comprender habitualmente de aproximadamente 0,1 a 500 mg de principio activo.

## Vía de administración

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía convencional, en particular por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables, por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en forma nasal o de supositorio. La administración tópica puede ser, por ejemplo, en la piel. Otra forma de administración tópica puede ser en el ojo. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención asociado con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden elaborar de manera convencional mediante la mezcla con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Dichas sales o hidratos se pueden preparar de manera convencional y normalmente pueden exhibir el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona:

- (1) Un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como producto farmacéutico o para su uso como medicamento;
- (2) Un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como modulador de JAK, por ejemplo, para su uso en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas anteriormente en la presente;
- (3) Una composición farmacéutica, por ejemplo, para su uso en cualquiera de las indicaciones expuestas anteriormente en la presente, que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables para este;
- (4) Un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección en la que la modulación de JAK juega un papel o está implicada; por ejemplo, como se ha indicado anteriormente.

## 55 Combinaciones

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como el único principio activo o junto con, por ejemplo, como adyuvante de, otros fármacos, por ejemplo, agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención del rechazo de alo- o xenoinjerto agudo o crónico, o trastornos inflamatorios o autoinmunitarios, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo, un agente antiproliferativo contra células malignas. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar combinados con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A o FK 506; o un inhibidor de mTOR, por ejemplo, rapamicina.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona además:

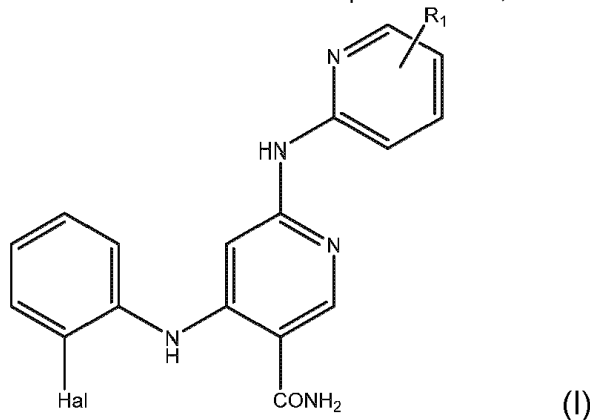
5 (5) Un método como se ha definido anteriormente que comprende la coadministración, por ejemplo, de forma concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente eficaz de a) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y b) una segunda sustancia farmacológica, siendo dicha segunda sustancia farmacológica, por ejemplo, para ser utilizada en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas anteriormente la presente;

10 (6) Una combinación, por ejemplo, un kit, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una segunda sustancia farmacológica, siendo dicha segunda sustancia farmacológica, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente.

15 Cuando un compuesto de la invención se administra junto con otro agente inmunosupresor/inmunomodulador, antiinflamatorio o antineoplásico, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, las dosis del fármaco o agente coadministrado variarán obviamente dependiendo del tipo de cofármaco o coagente empleado, o el fármaco o agente específico utilizado, o la afección que se esté tratando, etc.

# REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este;



donde  
R<sub>1</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y  
Hal es halógeno.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Hal es cloro o fluoro.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Hal es cloro.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R<sub>1</sub> es metilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R<sub>1</sub> es hidrógeno.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, 2, 3 o 4 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R<sub>1</sub> es metilo en la posición 6 del anillo de piridina asociado.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que se selecciona entre  
4-((2-clorofenil)amino)-6-(piridin-2-ilamino)nicotinamida; y  
4-((2-clorofenil)amino)-6-((6-metilpiridin-2-il)amino)nicotinamida.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

9. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como modulador de JAK.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como medicamento.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de dermatitis atópica o psoriasis.