

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 864 862**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4995 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2014 PCT/US2014/023138**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14164658**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2014 E 14779776 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2021 EP 2968359**

(54) Título: **Métodos de inhibición de la leucotrieno A4 hidrolasa**

(30) Prioridad:

12.03.2013 US 201361776981 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.10.2021

(73) Titular/es:

**CELLTAXIS, LLC (100.0%)
3060 Peachtree Road, NW, Suite 1425
Atlanta, GA 30305, US**

(72) Inventor/es:

**SPRINGMAN, ERIC, B.;
PUGH, MARGARET, MCCRANN;
BHATT, LOPA y
GROSSWALD, RALPH**

(74) Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 864 862 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

Métodos de inhibición de la leucotrieno A4 hidrolasa

5 Antecedentes de la invención

LTA₄-h es una metaloenzima de zinc monomérica soluble de 69 kD. Cataliza dos reacciones: la reacción de epóxido hidrolasa estereoespecífica para convertir LTA₄ en leucotrieno B₄ (LTB₄) y una escisión por peptidasa de sustratos cromogénicos. El leucotrieno B₄ (LTB₄) es un importante mediador proinflamatorio. Se sabe que LTA₄-h y los receptores de LTB₄ se encuentran elevados en una serie de enfermedades pulmonares humanas que incluyen fibrosis quística, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además, se han localizado niveles elevados de LTA₄-H en lesiones desmielinizantes activas en el cerebro de pacientes con esclerosis múltiple (EM).

10 Los inhibidores de LTA₄-h se han descrito, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 7,737,145 y la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 20100210630A1. Un inhibidor específico de LTA₄-h descrito en estas publicaciones de patente es ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabicielo[2.2.1]heptan-2-il]metil]benzoico. En estudios preclínicos, se demostró que este compuesto reduce la progresión de la inflamación crónica en varios modelos animales. El ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabicielo[2.2.1]heptan-2-il]metil]benzoico está en desarrollo para el tratamiento de trastornos inflamatorios específicos.

20 Sería ventajoso desarrollar métodos adicionales para inhibir la LTA₄-h en pacientes humanos.

25 Resumen

La presente invención está dirigida a métodos para inhibir LTA₄-h en un paciente humano y métodos para tratar una afección mejorada mediante la inhibición de la actividad de la leucotrieno A₄ hidrolasa en un paciente humano que comprende administrar a dicho paciente humano el compuesto, en donde el compuesto es ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabicielo[2.2.1]heptan-2-il]metil]benzoico, a una dosis entre 5 mg y 50 mg, y en donde el compuesto se administra por vía oral. En algunas modalidades, el compuesto se administra a una dosis entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 50 mg, una dosis entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg, o una dosis entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 25 mg. En algunas modalidades, el compuesto se administra a una dosis entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 15 mg. En ciertos aspectos, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 5 mg.

30 La invención también abarca una composición farmacéutica que comprende el compuesto, ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabicielo [2.2.1]heptan-2-il]metil]benzoico, en donde la cantidad del compuesto presente en la composición está entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 50 mg, y en donde la composición es una forma de dosificación oral. En algunas modalidades, la cantidad del compuesto está entre 40 aproximadamente 5 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg, o entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 25 mg. En algunas modalidades, el compuesto está presente en la composición en una cantidad entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 15 mg. En otras modalidades adicionales, el compuesto está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 5 mg.

45 Breve descripción de las figuras

50 Los objetivos, características y ventajas anteriores y otros de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción más particular de las modalidades preferidas de la invención, como se ilustra en los dibujos adjuntos en los que los mismos caracteres de referencia se refieren a las mismas partes en las diferentes vistas. Las figuras no están necesariamente a escala, sino que se hace énfasis en ilustrar los principios de la invención.

55 Fig. 1 muestra un gráfico de la concentración plasmática (ng/ml) a lo largo del tiempo (horas) de 50 mg, 15 mg y 5 mg de ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabicielo[2.2.1]heptan-2-il]metil]benzoico. Los dos conjuntos de líneas horizontales discontinuas, indican la concentración plasmática que es tres veces (3x) la IC₅₀ y la concentración plasmática que es una vez (1x) la IC₅₀ del ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabicielo[2.2.1]heptan-2-il]metilo]benzoico en sangre humana.

60 Fig. 2 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo del ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabicielo[2.2.1]heptan-2-il]metil]benzoico.

Descripción detallada de la invención

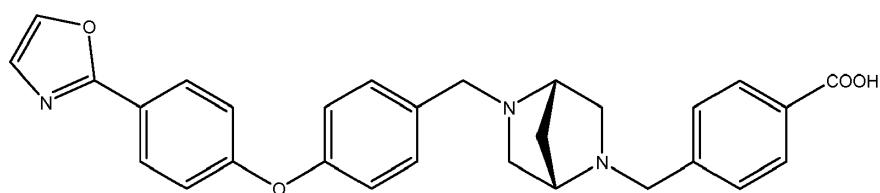
65 A continuación, se muestra una descripción detallada de las modalidades preferidas de la invención.

Como se usa en la presente descripción, las palabras "un" y "una" pretenden incluir uno o más a menos que se especifique de cualquier otra manera. Por ejemplo, el término "un agente terapéutico adicional" abarca tanto un único agente terapéutico adicional como una combinación de dos o más agentes terapéuticos adicionales.

5 Debe entenderse que cuando el intervalo de la dosis o cantidad del compuesto se describe como "entre" un extremo inferior del intervalo y "entre" un extremo superior del intervalo, se pretende que el intervalo incluya ambos, el extremo inferior y el extremo superior, así como dosis entre los extremos inferior y superior. Por ejemplo, para "una dosis entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 50 mg", debe entenderse que el intervalo incluye el extremo inferior del intervalo, 5 mg, y el extremo superior del intervalo, 50 mg, así como también las dosis intermedias.

10 La presente invención se basa en el descubrimiento de que una formulación oral de dosis baja de ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxy]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil]benzoico es terapéuticamente efectiva. La investigación preclínica realizada en modelos de ratón, rata y perro proyectó una dosis oral efectiva del compuesto para humanos de al menos 100 a 200 mg. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos (cuyos resultados se describen con más detalle a continuación) han demostrado que una formulación oral que contiene menos de 100 mg es efectiva. Estos estudios han demostrado que una dosis tan baja como 5 mg puede alcanzar niveles terapéuticos del compuesto en la sangre.

15 20 La invención está dirigida a la administración de una dosis oral efectiva de ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxy]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil]benzoico. Este compuesto y los métodos para su preparación se han descrito en detalle en la patente de Estados Unidos núm. 7,737,145 y la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 20100210630A1, el ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxy]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil]benzoico tiene la estructura química que se muestra a continuación:



25 Los métodos de la invención se refieren a la inhibición de la actividad de LTA₄ hidrolasa en pacientes humanos y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de afecciones que mejoran mediante la inhibición de la actividad de LTA₄ hidrolasa. Dichas enfermedades y afecciones incluyen afecciones inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias.

30 35 40 Las afecciones inflamatorias ilustrativas son la inflamación del tracto respiratorio y pulmonar.

En algunas modalidades, la afección que se trata es una afección crónica. Las afecciones crónicas ilustrativas son fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino y enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica (esclerodermia). En modalidades adicionales, la afección que se trata es una afección aguda. Las afecciones agudas ilustrativas son rinitis alérgica e infarto de miocardio. La invención también se puede usar en el tratamiento de afecciones leves que no amenazan la vida, tales como el acné y la gingivitis.

45 50 55 60 Las condiciones que pueden mejorarse con inhibición de LTA₄-h y que pueden tratarse de acuerdo con los métodos de la invención incluyen, por ejemplo, inflamación aguda o crónica, reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, dermatitis de contacto irritante química e inespecífica, urticaria, dermatitis atopica, psoriasis, fistulas asociadas con la enfermedad de Crohn, pouchitis, choque séptico o endotóxico, choque hemorrágico, síndromes similares a choque, síndromes de extravasación capilar inducidos por inmunoterapia del cáncer, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis quística, choque traumático, neumonías inducidas por patógenos e inmunológicas, lesión pulmonar mediada por inmunocomplejos y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino (que incluyen colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y traumatismo posquirúrgico), úlceras gastrointestinales, enfermedades asociadas con lesión por isquemia-reperfusión (que incluyen isquemia e infarto agudos de miocardio, insuficiencia renal aguda, enfermedad isquémica intestinal y accidente cerebrovascular agudo hemorrágico o isquémico), glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, enfermedades autoinmunitarias (que incluyen diabetes mellitus insulinodependiente, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis y lupus eritematoso sistémico), rechazo agudo y crónico de órganos transplantados, arteriosclerosis y fibrosis del trasplante, trastornos cardiovasculares (que incluyen hipertensión, aterosclerosis, aneurisma, isquemia crítica de la pierna, enfermedad oclusiva arterial periférica y síndrome de Reynaud), complicaciones de la diabetes (que incluyen nefropatía diabética, neuropatía y retinopatía), trastornos oculares (que

- incluyen la degeneración macular y el glaucoma), trastornos neurodegenerativos (que incluyen la neurodegeneración retardada en el accidente cerebrovascular, Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, encefalitis y demencia por VIH), dolor inflamatorio y neuropático que incluye dolor artrítico, enfermedad periodontal que incluye gingivitis, infecciones de oído, migraña, hiperplasia prostática benigna y cánceres (que incluyen, entre otros, leucemias y linfomas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanoma maligno, carcinoma renal, tumores de cabeza y cuello y cáncer colorrectal).
- 5 Los métodos de la invención también abarcan el tratamiento de la foliculitis inducida por inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) o la quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) usados en el tratamiento de tumores sólidos. Los ensayos clínicos han demostrado que la foliculitis (inflamación del folículo piloso que se manifiesta por una erupción cutánea grave similar al acné en la cara, el pecho y la parte superior de la espalda) es un efecto secundario importante que limita la dosis de dichos tratamientos. Dicha foliculitis se asocia con una infiltración de neutrófilos, lo que sugiere que los productos secretados por los neutrófilos activados son la causa de la inflamación. Los métodos descritos en la presente descripción pueden usarse para inhibir la inflamación mediada por neutrófilos o eosinófilos y, por lo tanto, abarcan el tratamiento de la foliculitis, lo que mejora de esta manera la calidad de vida de los pacientes con cáncer tratados, pero también permiten el aumento de la dosis del inhibidor de EGF o EGFR inhibidor de quinasa o la extensión de la duración del tratamiento, lo que da como resultado una eficacia mejorada del inhibidor deseado.
- 10 20 Los métodos también abarcan el tratamiento de trastornos inflamatorios pulmonares y respiratorios en humanos, que incluyen, entre otros, asma, bronquitis crónica, bronquiolitis, bronquiolitis obliterante (que incluye con la neumonía organizada), inflamación alérgica del tracto respiratorio (que incluye rinitis y sinusitis), granuloma eosinofílico, neumonías, fibrosis pulmonares, manifestaciones pulmonares de enfermedades del tejido conectivo, lesión pulmonar aguda o crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y trastornos inflamatorios no infecciosos del pulmón caracterizados por infiltración de eosinófilos. En ejemplos específicos, la inflamación es una inflamación del pulmón o de los tejidos mediada por eosinófilos; inflamación del pulmón mediada por neutrófilos; inflamación del pulmón mediada por linfocitos; hipersensibilidad de las vías respiratorias; e inflamación vascular y de las vías respiratorias.
- 15 25 30 35 40 Los métodos también abarcan el tratamiento del infarto de miocardio o la susceptibilidad al infarto de miocardio en humanos, ataque isquémico transitorio, ceguera monocular transitoria, accidente cerebrovascular o susceptibilidad a accidente cerebrovascular, claudicación, enfermedad oclusiva arterial periférica o susceptibilidad a enfermedad oclusiva arterial periférica y síndrome coronario agudo (tal como angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del ST o infarto de miocardio con elevación del ST). Los métodos también abarcan métodos para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad oclusiva arterial periférica en mamíferos y reducir el riesgo de un segundo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.
- También se abarca el tratamiento de la aterosclerosis en humanos que requiere tratamiento (tal como angioplastia, estents, injerto de derivación de arteria coronaria) para restaurar el flujo sanguíneo en las arterias (tal como en las arterias coronarias).
- 45 50 55 60 65 Los métodos descritos en la presente descripción también pueden usarse en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Los ejemplos no limitantes de enfermedades neurodegenerativas que pueden tratarse de acuerdo con un método de la invención son la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.
- Los métodos también abarcan el tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, el cáncer es la leucemia. Las leucemias ilustrativas específicas que pueden tratarse mediante la administración de un compuesto de la invención son las leucemias granulocíticas crónicas, las leucemias crónicas de células B y las leucemias mielógenas crónicas. La invención también abarca un método para tratar un tumor sólido en un sujeto que lo necesite. Los ejemplos no limitantes de tumores sólidos que pueden tratarse de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción son los tumores de ovario, esófago y hepatocelular.
- En algunas modalidades, la invención está dirigida a un método para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica, aterosclerosis, osteoartritis, enfermedad de Alzheimer, osteoporosis y diabetes tipo II, rinitis alérgica, acné y gingivitis.
- También se abarca un método para tratar un trastorno eosinofílico. Los trastornos eosinofílicos ilustrativos son esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, colitis eosinofílica, fascitis eosinofílica, neumonía eosinofílica, cistitis eosinofílica, síndrome hipereosinofílico y síndrome de Churg Strauss. En algunas modalidades, el trastorno eosinofílico es esofagitis eosinofílica.
- La invención abarca al ácido 4-[4-(4-oxazol-2-il-fenoxy)-bencil]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil}-benzoico para su uso en un método de tratamiento en donde se coadministra con al menos un agente terapéutico adicional. Por ejemplo, en algunas modalidades, la afección es cáncer y el ácido 4-[4-(4-oxazol-2-il-fenoxy)-bencil]-2,5-diaza-

- biciclo [2.2.1]hept-2-ilmetil}-benzoico se administra con un agente quimioterapéutico. En otro ejemplo, el paciente humano padece una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el agente terapéutico adicional es un fármaco usado en el tratamiento de la EPOC, tal como un broncodilatador. En un ejemplo adicional, la afección es EPOC y el al menos un agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un beta-agonista, un anticolinérgico, un glucocorticoide o una de sus combinaciones. En otras modalidades adicionales, el paciente humano sufre de fibrosis quística y el agente terapéutico adicional es un fármaco usado en el tratamiento de la fibrosis quística, por ejemplo, un antibiótico, un mucolítico, un tensioactivo, un fármaco de sustitución de enzima pancreática o una de sus combinaciones. En otros aspectos más de la invención, la afección es la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), una complicación frecuente de la esclerosis sistémica, y el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico usado en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial que incluye, por ejemplo, glucocorticoides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo. En algunas modalidades, la afección es la esclerosis múltiple y el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico usado en el tratamiento de la esclerosis múltiple que incluye, por ejemplo, teriflunomida (comercializada con el nombre comercial AUBAGIO®), interferón-beta-1a (comercializado con el nombre comercial AVONEX® y REBIF®), interferón-beta-1b (comercializado bajo los nombres comerciales BETASERON® y EXTAVIA®), acetato de glatiramer (comercializado con el nombre comercial COPAXONE®, fingolimod (comercializado con el nombre comercial GILENYA®), mitoxantrona (comercializado con el nombre comercial NOVANTRONE®) y natalizumab (comercializado con el nombre comercial TYSABRI®).
- En algunas modalidades, el ácido 4-{5-[4-(4-oxazol-2-il-fenoxy)-bencil]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil}-benzoico se coadministra con un beta-agonista. Los beta-agonistas ilustrativos son salbutamol, levalbuterol, formoterol, fenoterol, salmeterol, bambuterol, brocaterol, clenbuterol, terbutalina, tulobuterol, epinefrina, isoprenalina y hexoprenalina. En otra modalidad, el compuesto se coadministra con un agente anticolinérgico. Los anticolinérgicos ilustrativos son tiotropio, oxitropio, ipratropio y glicopirrolato. En una modalidad adicional, el compuesto se coadministra con un mucolítico y/o un tensioactivo. Los mucolíticos y tensioactivos ilustrativos son acetilcisteína, ambroxol, carbocisteína, tiloxapol, dipalmitoilfosfatidilcolina, proteínas tensioactivas recombinantes y DNase. En una modalidad, el compuesto se coadministra con un agente antibiótico. Los antibióticos ilustrativos son antibióticos beta-lactámicos, que incluyen amoxicilina, piperacilina, ácido clavulánico y sulbactam, cefalosporinas, que incluyen cefaclor, cefazedon, cefuroxim, cefoxitina, cefodizim, cefsulodina, cefpodixim y cefixim, carbapenems tales como imipenem y cilastatina, monbactamas, tales como, aztreonam, aminoglucósidos, que incluyen estreptomicina, neomicina, paromicicina, kanamicina, gentamicina, amikacina, tobramicina y espectinomicina, tetraciclinas, tales como doxiciclina y minociclina, macrólidos que incluyen eritromicina, claritromicina, roxitromicina, azitromicina, josamicina y espiramicina, inhibidores de girasa o quinolonas tales como ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, pefloxacina, lomefloxacina, fleroxacina, clinafloxacina, sitafloxacina, gemifloxacina, balofloxacina, trovafloxacina y moxifloxacino, sulfonamidas y nitroimidazoles que incluyen metronidazol, tinidazol), cloranfenicol, lincomicina, clindamicina y fosfomicina, y glicopéptidos tales como vancomicina y teicoplanina. En otras modalidades adicionales, el compuesto se coadministra con un fármaco antiinflamatorio. Los fármacos antiinflamatorios ilustrativos incluyen romoglicato y nedocromil. En un aspecto adicional, el compuesto se coadministra con un corticosteroide. Los corticosteroides ilustrativos son beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, iometasona, mometasona, rofleponida, triamcinolona, bradiquinina, prostaglandina, leucotrieno y antagonistas del factor activador de plaquetas.

Debe entenderse que cuando un compuesto se coadministra con al menos un agente terapéutico adicional, el compuesto se puede administrar simultáneamente con, antes o después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Dicha terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene el compuesto y uno o más agentes activos adicionales, así como también la administración del compuesto y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, el compuesto y el otro agente terapéutico se pueden administrar al paciente juntos en una única composición de dosificación oral tal como una tableta o cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan composiciones de dosificación separadas, el compuesto y uno o más agentes activos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo, es decir, simultáneamente, o en tiempos escalonados por separado, es decir, secuencialmente; y/o en la misma sesión de tratamiento y/o como parte del mismo régimen de tratamiento; se entiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

La invención también abarca composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante la combinación del ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxy]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]benzoico con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente apropiado, y se puede formular en preparaciones en forma sólida, semisólida o líquida, tales como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones y similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en ellas estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, una tableta puede ser una sola unidad de dosificación, o una tableta puede ser la mitad de una unidad de dosificación. Los métodos propiamente dichos para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o resultarán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, ver The Science and Practice of Pharmacy, 20ma Edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000) y Remington: The Science and

Practice of Pharmacy, 22da edición (Pharmaceutical Press y Philadelphia College of Pharmacy at University of the Sciences, 2012). La composición que se administrará contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afeción de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma sólida o líquida. En un aspecto, el o los portadores son particulados, de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de tableta o polvo. El (Los) portador(es) puede(n) ser líquido(s), y las composiciones son, por ejemplo, un jarabe oral. Por lo tanto, la composición farmacéutica puede estar en forma sólida o líquida, donde las formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y en gel se incluyen dentro de las formas consideradas en la presente descripción como sólidas o líquidas. Como una composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica se puede formular en forma de polvo, gránulo, tableta comprimida, píldora, cápsula, goma de mascar, obla o formas similares. Una composición sólida de este tipo contendrá típicamente uno o más diluyentes inertes o portadores comestibles. Además, puede estar presente uno o más de lo siguiente: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etil celulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes desintegrantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; un agente de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; un agente saborizante tal como menta, metil salicilato, o saborizante de naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. La composición puede contener, además de combinar ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]benzoico, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles, aceites fijos tales como monoglicéridos o diglicéridos sintéticos que pueden servir como el solvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes; agentes antibacterianos tales como alcohol benzílico o metil parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tal como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa.

La composición farmacéutica de la invención puede incluir varios materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una cubierta de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta de recubrimiento son típicamente inertes y pueden seleccionarse, por ejemplo, de azúcar, goma laca y otros agentes de recubrimiento entérico. Alternativamente, los ingredientes activos pueden revestirse en una cápsula de gelatina.

En ciertos aspectos de la invención, el compuesto, ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]benzoico, es un sólido molido. En algunos aspectos, el sólido molido tiene una distribución de tamaño de partícula monodispersa que tiene un D90 de aproximadamente 50 micrómetros o menos. En algunas modalidades, el sólido molido tiene una distribución de tamaño de partícula monodispersa que tiene un D90 de aproximadamente 15 micrómetros o menos. En otra modalidad más, el sólido molido tiene una distribución de tamaño de partícula monodispersa que tiene un D90 entre 10 y 15 micrómetros. D90 se refiere a un tamaño de partícula donde el 90 por ciento en volumen de las partículas son más pequeñas que el diámetro indicado.

En algunas modalidades, el compuesto es un sólido de estructura física amorfa o cristalina. En ciertos aspectos, el compuesto es un sólido que es cristalino. En otras modalidades adicionales, el compuesto es cristalino, en donde la forma cristalina se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Fig. 2. En este contexto, el término "sustancialmente" se refiere a variaciones en la intensidad y valores 2-theta típicamente observados en la técnica en dependencia del instrumento y la preparación de la muestra.

En ciertas modalidades, el compuesto, ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]benzoico es un polvo. En ciertos aspectos adicionales, la composición farmacéutica comprende el compuesto en forma de polvo y un excipiente seleccionado del grupo que consiste en un portador, un emulsionante, un desintegrande, un lubricante, un deslizante o un auxiliar de flujo, o una combinación de cualquiera de los mismos. Ejemplos no limitantes de vehículos son el manitol y la lactosa. Un ejemplo no limitante de un emulsionante es la metilcelulosa. Los ejemplos no limitantes de desintegrandes son croscarmelosa o crospovidona. Un ejemplo no limitante de lubricante es el estearato de magnesio. Un ejemplo no limitante de deslizante o auxiliar de flujo es el dióxido de silicio. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica comprende el compuesto como un polvo sólido y la composición comprende además lactosa, metilcelulosa, crospovidona y estearato de magnesio. En otras modalidades adicionales, la composición farmacéutica comprende el compuesto como un polvo sólido y la composición comprende además manitol, metilcelulosa, croscarmelosa y/o estearato de magnesio. En aspectos adicionales, la composición farmacéutica comprende el compuesto como un polvo sólido y la

composición comprende además lactosa, metilcelulosa, crospovidona y/o estearato de magnesio y comprende además un deslizante o auxiliar de flujo. En otras modalidades adicionales, la composición farmacéutica comprende el compuesto como un polvo sólido y la composición comprende además manitol, metilcelulosa, croscarmelosa y/o estearato de magnesio, y comprende además deslizantes de auxiliar de flujo. En algunas modalidades, los deslizantes o auxiliares de flujo son dióxido de silicio.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende el compuesto como un polvo sólido o una mezcla de polvos y en donde la composición farmacéutica está en forma de cápsula o tableta. En una modalidad adicional, la composición farmacéutica es una cápsula que contiene el compuesto como un polvo sólido o una mezcla de polvos. En otra modalidad más, la composición farmacéutica es una cápsula de gelatina que contiene un compuesto como un polvo sólido o una mezcla de polvos.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

15 Ejemplificación

Ejemplo 1

La IC₅₀ del ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]benzoico en sangre total humana se ha determinado mediante el uso de un ensayo *ex vivo*. El ensayo en sangre total humana se ha descrito en Penning y otros (2000), Structure and Activity Relationship Studies on 1-[2-(4-Phenylphenoxy)ethyl]pyrrolidone (SC-22716), a Potent Inhibitor of Leukotriene A4 (LTA4) hydrolase, J. Med. Chem. 43: 721-735. En este ensayo, la producción de LTB4 se estimula mediante la adición de ionófono de calcio (A23187) en ausencia o presencia de concentraciones variadas de ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]benzoico. La capacidad del ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]benzoico para reducir la producción de LTB4 se determina mediante ELISA. Este ensayo ELISA se realizó mediante el uso del kit de EIA de leucotrieno B4 disponible de Cayman Chemical (núm. de artículo 520111) y el ensayo se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

En este ensayo, el ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]benzoico tiene una IC₅₀ en sangre total humana de aproximadamente 30 ng/mL (60 y 68 nanomolar en sangre masculina y femenina, respectivamente). Los resultados de este ensayo se muestran en la Fig. 1. La farmacocinética humana demuestra que una dosis de 15 mg alcanza un nivel en plasma sanguíneo que supera la IC₅₀ durante más de 12 horas y 50 mg superan en 3 veces la IC₅₀ durante más de 24 horas, mientras que 5 mg casi alcanza la IC₅₀ en su concentración máxima. Por lo tanto, dosis humanas orales tan bajas como 10 mg pueden proporcionar un beneficio terapéutico en la formulación actual y, con una formulación mejorada, dosis tan bajas como 5 mg pueden alcanzar niveles terapéuticos del compuesto en sangre.

REIVINDICACIONES

1. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso en un método para el tratamiento de una afección mejorada mediante la inhibición de la actividad de la leucotrieno A₄ hidrolasa en un paciente humano que comprende administrar a dicho paciente humano el compuesto en una dosis de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 50 mg, y en donde el compuesto se administra por vía oral.
2. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra en una dosis entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg, en una dosis entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 25 mg, en una dosis entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 15 mg o en una dosis de aproximadamente 5 mg.
3. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la dosis da como resultado un nivel en plasma sanguíneo que supera la IC₅₀ durante al menos aproximadamente 12 horas.
4. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la afección es una afección crónica.
5. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la afección es una afección aguda.
6. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el paciente humano es un paciente pediátrico.
7. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la afección es una afección inflamatoria o una enfermedad autoinmunitaria.
8. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la afección es una inflamación del tracto respiratorio o pulmonar.
9. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la afección se selecciona del grupo que consiste en fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica.
10. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la afección se selecciona del grupo que consiste en aterosclerosis, osteoartritis, enfermedad de Alzheimer, osteoporosis y diabetes de tipo II.
11. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la afección se selecciona del grupo que consiste en rinitis alérgica, acné y gingivitis.
12. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en inflamación aguda o crónica, reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, dermatitis de contacto irritante química y no específica, urticaria, dermatitis, psoriasis, fistulas asociadas con la enfermedad de Crohn, pouchitis, choque séptico o endotóxico, choque hemorrágico, síndromes similares a choque, síndromes de extravasación capilar inducidos por inmunoterapia del cáncer, síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque traumático, neumonías inducidas por patógenos e inmunológicas, lesión pulmonar mediada por inmunocomplejos y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino, úlceras gastrointestinales, enfermedades asociadas con lesión por isquemia-reperfusión, glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, enfermedades autoinmunitarias, rechazo de trasplante de órganos agudo y crónico, arteriosclerosis y fibrosis del trasplante, trastornos cardiovasculares, complicaciones de la diabetes, trastornos oculares, trastornos neurodegenerativos, dolor inflamatorio y neuropático que incluye dolor artrítico, enfermedad periodontal que incluye gingivitis, infecciones del oído, migraña, hiperplasia prostática benigna y cánceres.
13. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-[4-oxazol-2-il-fenoxi]fenil)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la afección es cáncer.

- 5 14. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-oxazol-2-il-fenoxi)fenil]metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia, linfoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanoma maligno, carcinoma renal, tumores de cabeza y cuello y cáncer colorrectal.
- 10 15. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-oxazol-2-il-fenoxi)fenil]metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el compuesto se coadministra con al menos un agente terapéutico adicional.
- 15 16. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-oxazol-2-il-fenoxi)fenil]metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la afección es fibrosis quística, y el al menos un agente terapéutico adicional es un antibiótico, un mucolítico, un fármaco de sustitución de enzima pancreática o una de sus combinaciones.
- 20 17. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-oxazol-2-il-fenoxi)fenil]metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde la dosis da como resultado un nivel en plasma sanguíneo que supera la IC₅₀ durante al menos aproximadamente 24 horas.
18. Ácido 4-[(1S,4S)-5-(4-oxazol-2-il-fenoxi)fenil]metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}benzoico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 10 mg.

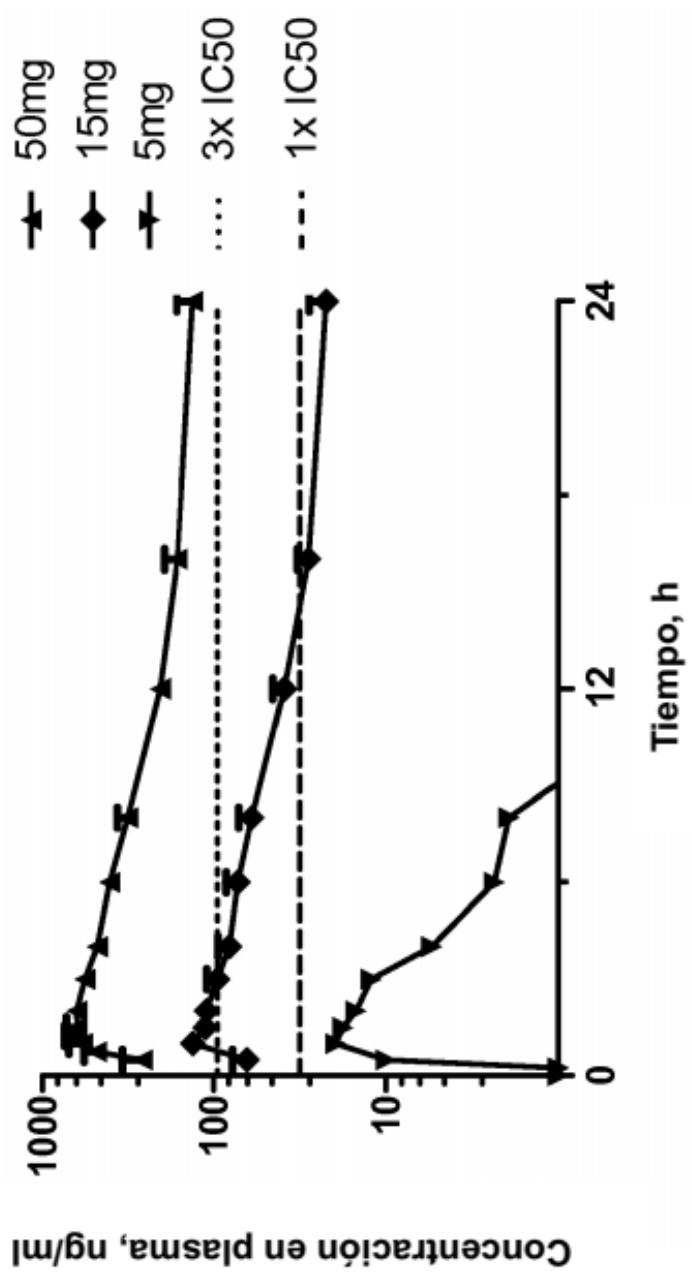


Figura 1

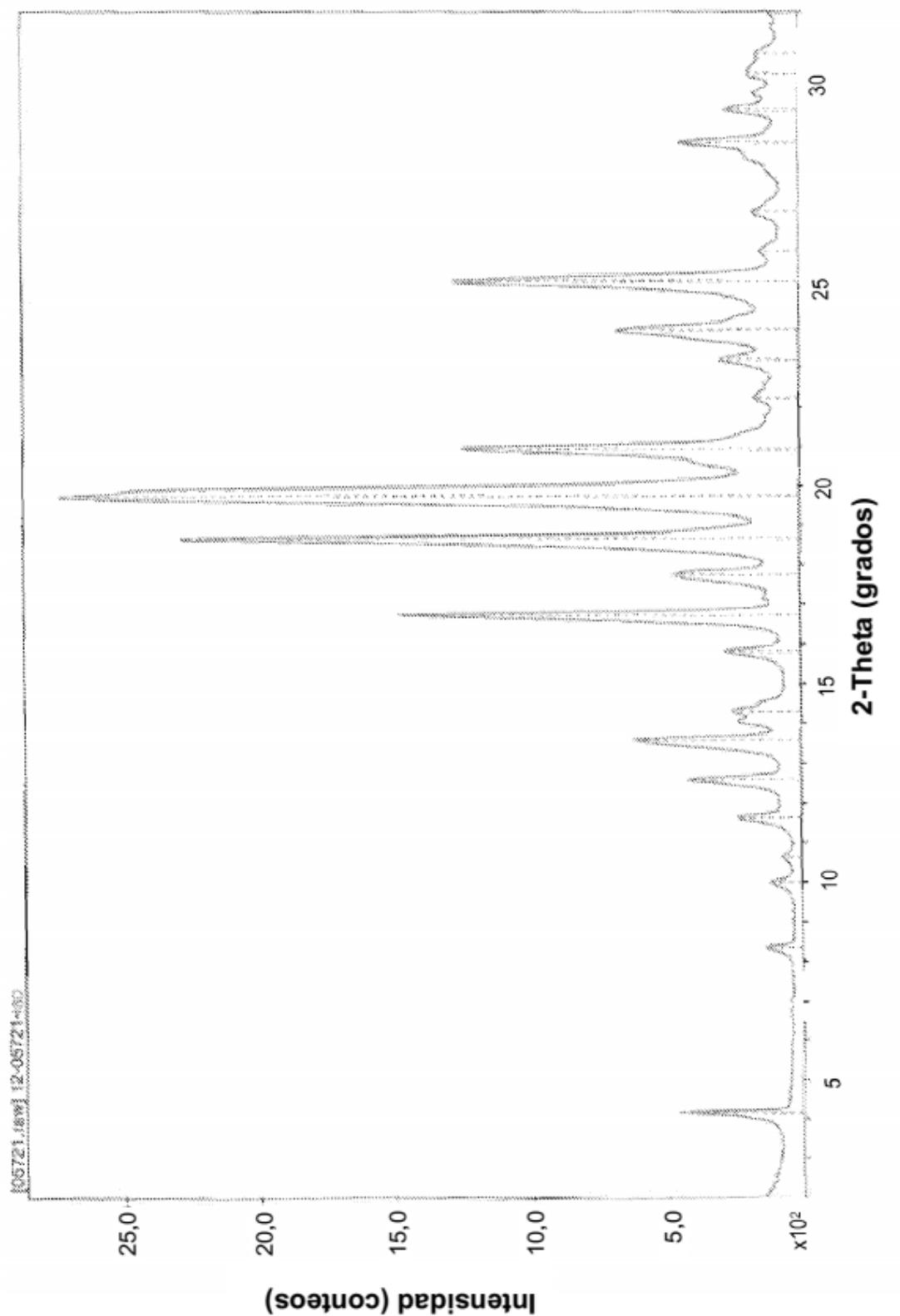


Figura 2