



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 274 993**

51 Int. Cl.:
A61P 37/08 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02755512 .7**
86 Fecha de presentación : **28.06.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1401413**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2004**

54 Título: **Utilización de inhibidores de tirosina cinasa para el tratamiento de enfermedades alérgicas.**

30 Prioridad: **29.06.2001 US 301408 P**

73 Titular/es: **AB. Science**
3, avenue George V
75008 Paris, FR

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2007

72 Inventor/es: **Moussy, Alain y**
Kinet, Jean-Pierre

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2007

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Utilización de inhibidores de tirosina cinasa para el tratamiento de enfermedades alérgicas.

5 La presente invención se refiere a la utilización de un inhibidor de c-kit no tóxico, potente y selectivo según la fórmula II para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades alérgicas tales como el asma.

10 Las encuestas recientes demuestran que los seres humanos están cada vez más afectados en las sociedades modernas por los trastornos alérgicos tales como la sinusitis alérgica, la rinitis alérgica y el asma. Por ejemplo, solo en los Estados Unidos, se estima que más de 87 millones de personas se están contagiando con alguna forma de enfermedades alérgicas. El peso económico de los tratamientos asciende a un total de varios billones de dólares y es debido a la recaída de estas enfermedades.

15 Están disponibles diferentes tratamientos para aliviar los síntomas asociados a las enfermedades alérgicas. Por ejemplo, respecto a varias enfermedades alérgicas tales como el asma, se han propuesto antagonistas del receptor H.sub.1 de histamina junto con antagonistas de los receptores de leucotrieno (documento US nº 5.420.143), pero se ha descubierto compuestos antihistamínicos que son menos eficaces y no proporcionan una solución a la recaída del asma. Estrategias similares se han propuesto en el documento US nº 6.221.880 que utiliza inhibidores de 5-lipoxigenasa, pero de nuevo este tratamiento solamente reduce los síntomas de inflamación asociados a enfermedades alérgicas y no puede considerarse como una cura de larga duración.

20 En respuesta a este problema, se ha propuesto en el documento US nº 5.989.546, la supresión de los trastornos alérgicos mediante el tratamiento con interleucina-2 (IL-2), pero la producción de muerte por apoptosis de una subpoblación de linfocitos T presenta muchos efectos secundarios que limitan dicha terapia a las formas más graves de las enfermedades alérgicas.

Por consiguiente, hay necesidad de tratamientos alternativos de estas enfermedades que sean más eficaces a largo plazo y que sean bien tolerados especialmente en cuanto a la administración repetida.

30 Entre estas enfermedades alérgicas, se puede citar rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, eritema nodular, eritema multiforme, venulitis cutánea necrotizante e inflamación de la piel por picadura de insectos, pero el asma bronquial es la enfermedad más frecuente y recurrente que afecta gravemente a la población humana.

35 El asma se caracteriza por la obstrucción del flujo de aire, hipersensibilidad bronquial e inflamación de las vías respiratorias. La inflamación de las vías respiratorias es el factor principal en el desarrollo y perpetuación del asma. En el asma alérgica, que es la más frecuente, especialmente en los niños, y la forma mejor estudiada de la enfermedad, se considera que los alérgenos inician el proceso inflamatorio provocando una respuesta mediada por linfocitos T (TH2) que da como resultado la producción de IgE específica del alérgeno. IgE se une a su receptor FcεRI con gran afinidad en los mastocitos pulmonares desencadenando una respuesta alérgica inmediata (mediada por IgE) de tipo I. La activación de los mastocitos provoca diversas respuestas del efector, tales como la secreción de mediadores alérgicos, proteasas, quimiocinas tales como MCP-1 y RANTES (estudiado en Marshall *et al.*, *Allergy Asthma Proc.* Sep-Oct de 2000; 21 (5):309-13), leucotrienos, prostaglandinas, neurofinas (estudiadas en Carr *et al.*, *Curr. Opin. Pulm. Med.* En. de 2001; 7(1):1-7), producción de la transcripción génica de citocina (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNFα y GM-CSF) (Bradding *et al.*, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 10, 471-80 (1994)). Estos mediadores contribuyen a crear el fenotipo asmático por sus efectos sobre las células endoteliales, las células del músculo liso y fibroblastos y en la matriz extracelular e incorporando otras células inflamatorias (Martin *et al.*, *J. Clin. Invest.* 91, 1176-82 (1993); Bischoff *et al.*, *J. Exp. Med.* 175, 245-5 (1992), y se estudian en Galli y Costa, *Allergy* 50, 851-62 (1995); Galli, *Curr. Opin. Hematol.* Enero de 2000; 7(1):32-9; Bingham *et al.*, Mast-cell responses in the development of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* Feb. de 2000; 105(2 Pt 2):S527-34; Busse *et al.*, *Asthma N. Engl. J. Med.* 1 de feb. De 2001; 344(5) :350-62).

40 Los métodos terapéuticos recién desarrollados contra el asma han sugerido una función de los mastocitos en el asma. Uno consiste en un anticuerpo monoclonal anti-IgE humanizado que está actualmente en la fase III de pruebas clínicas (estudiado en Fick *et al.*, *Curr. Opin. Pulm. Med.* En. de 1999; 5(1):76-80; Chang TW, *Nat. Biotechnol.* Feb. de 2000; 18(2):157-62; Barnes P. J. *Int. Arch. Allergy Immunol.* Nov. de 2000; 123(3):196-204). El fundamento de la terapia anti-IgE consiste en dirigir específicamente IgE con el resultado de inactivar la IgE libre y detener la producción de más IgE. Además, dado que las concentraciones de IgE son un regulador principal del nivel de expresión del receptor FcεRI de IgE, un objetivo de esta terapia consiste en disminuir la expresión de FcεRI en los mastocitos y basófilos, y, como consecuencia, disminuir la capacidad de activar estas células. Estas pruebas han demostrado que la terapia anti-IgE es capaz de mejorar algunos de los parámetros del asma, por ejemplo la utilización de corticoesteroides. No obstante, la terapia a base de anticuerpos no es adecuada para el tratamiento repetido de las formas más recurrentes de las enfermedades alérgicas.

65 La capacidad de la terapia anti-IgE para disminuir la expresión de FcεRI se ha demostrado en los basófilos. La disminución de la expresión de FcεRI en los basófilos está asociada a una disminución de la capacidad de los basófilos para segregar mediadores durante la activación. A pesar de que el efecto de la terapia anti-IgE sobre los mastocitos pulmonares no ha sido estudiado debido a que estas células son difíciles de recoger.

Además, en el documento US nº 5.656.660 se proponen composiciones que comprenden inhibidores de triptasa para el tratamiento de enfermedades mediadas por mastocitos, pero la disminución de la actividad de la triptasa libre liberada por los mastocitos activados no es suficiente para bloquear las reacciones en cadena producidas por los demás factores liberados por los mastocitos. En el documento WO 01/45689, se proponen compuestos de indolinona para tratar los trastornos mediados por c-kit, el documento WO 02/080925 se refiere a la utilización de N-fenil-2-pirimidinamina de fórmula I para preparar una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la esclerosis múltiple o la mastocitosis y Heinrich et al., *Blood* 2000 vol. (3), páginas 925-932 describe la utilización de STI-571 para el tratamiento del cáncer.

Los mastocitos (MC) son elementos tisulares procedentes de un subconjunto específico de células madre hematopoyéticas que expresan a CD34, c-kit y antígenos CD13 (Kirshenbaum *et al.*, *Blood*. 94: 2333-2342, 1999 y Ishizaka *et al.*, *Curr. Opin. Immunol.* 5: 937-43, 1993). Los precursores inmaduros de MC circulan por el torrente sanguíneo y se diferencian en los tejidos. Estos procesos de diferenciación y proliferación están bajo la influencia de las citocinas, siendo unas de las más importantes el factor de células madre (SCF), denominado también ligando Kit (KL), el factor de Steel (SL) o el factor de crecimiento de mastocitos (MCGF). El receptor de SCF está codificado por el c-kit del protooncogén, que pertenece a la subfamilia de tirosina cinasa receptora de tipo III (Boissan y Arock, *J. Leukoc. Biol.* 67: 135-48, 2000). Este receptor se expresa también en otras células hematopoyéticas o no hematopoyéticas. La ligadura del receptor de c-kit por SCF produce su dimerización seguida de su transfosforilación, lo que conduce a la incorporación y activación de varios sustratos intracitoplásmicos. Estos sustratos activados producen múltiples series de reacciones de señalización intracelular responsables de la proliferación y activación celular (Boissan y Arock, 2000). Los mastocitos se caracterizan por su heterogeneidad, no solamente con respecto a la posición y estructura del tejido sino también a niveles funcional e histoquímico (Aldenberg y Enerback, *Histochem. J.* 26: 587-96, 1994; Bradding *et al. J. Immunol.* 155: 297-307, 1995; Irani *et al.*, *J. Immunol.* 147 : 247-53, 1991; Miller *et al.*, *Curr. Opin. Immunol.* 1 : 637-42, 1989 y Welle *et al.*, *J. Leukoc. Biol.* 61 : 233-45, 1997).

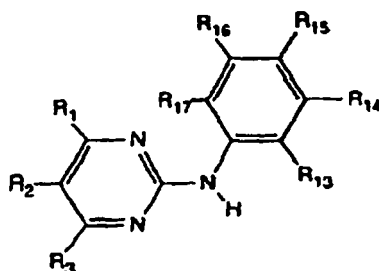
En relación con la invención, se observaron frecuentemente pruebas de desgranulación focal y completa de los mastocitos. Por otra parte, los mastocitos producen una gran variedad de mediadores clasificados aquí en tres grupos: mediadores asociados a gránulos preformados (histamina, proteoglicanos y proteasas neutras), mediadores derivados de lípidos (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) y varias citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF, MIP-1 α , MIP-1 β e IFN- γ). Por consiguiente, se propone aquí la liberación de mediadores (TNF- α , histamina, leucotrienos, prostaglandinas, etc...) por mastocitos activados para provocar enfermedades alérgicas graves.

Más recientemente, se ha desarrollado y probado un método dirigido hacia los mastocitos en un modelo de ratón de asma. Este método se dirige a SCF y está basado en la función crítica de c-kit y su ligando, SCF, en el crecimiento, diferenciación y activación de mastocitos. Se demostró que la administración intranasal de oligonucleótidos de cadena complementaria a SCF suprime varios síntomas de inflamación pulmonar, tales como la producción de IL-4 y la infiltración eosinófila en un modelo de asma clásico provocado por OVA (Finotto *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.* Feb. De 2001; 107(2):279-86). Sin embargo, no se ha demostrado realmente la eficacia de la tecnología de cadena complementaria en cuanto se refiere a las utilizaciones clínicas y el coste para producir dichas moléculas activas de ácido nucleico no es proporcionado a una comercialización global.

En cambio, la presente invención propone la utilización de inhibidores de cinasa específicos para c-kit destinados a inhibir la proliferación, supervivencia y activación de mastocitos. Se proporciona una nueva vía para el tratamiento de enfermedades alérgicas, que consiste en destruir los mastocitos que desempeñan una función en la patogénesis de estas enfermedades. Se ha descubierto que los inhibidores de tirosina cinasa y más particularmente los inhibidores de c-kit según la fórmula II son especialmente adecuados para alcanzar este objetivo.

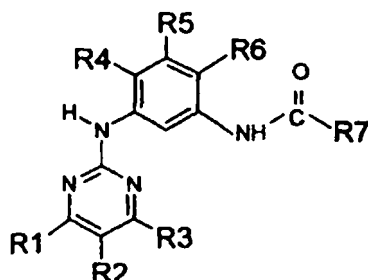
Descripción

La invención se refiere a la utilización de un inhibidor de c-kit no tóxico, potente y selectivo, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades alérgicas. Dicho inhibidor se selecciona de entre derivados de pirimidina, más particularmente derivados de N-fenil-2-pirimidin-amina de fórmula I:



en la que los grupos R₁, R₂, R₃, R₁₃ a R₁₇ tienen los significados descritos en el documento EP 564 409 B1, incorporado a la presente memoria en la descripción.

Preferentemente, el derivado N-fenil-2-pirimidin-amina se selecciona de entre los compuestos correspondientes a la fórmula II:

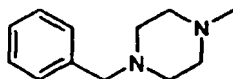


en la que R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, un grupo alquilo C_1 - C_5 o cíclico o heterocíclico, especialmente un grupo piridilo;

R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, un grupo alquilo C_1 - C_5 , especialmente un grupo metilo;

y R_7 es un grupo fenilo que lleva por lo menos un sustituyente, que a su vez posee por lo menos una zona básica, tal como una función amino.

Preferentemente, R_7 es el grupo siguiente:



Entre estos compuestos, los preferidos se definen de la forma siguiente:

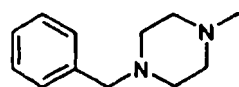
R_1 es un grupo heterocíclico, especialmente un grupo piridilo,

R_2 y R_3 son H,

R_4 es un alquilo C_1 - C_3 , especialmente un grupo metilo,

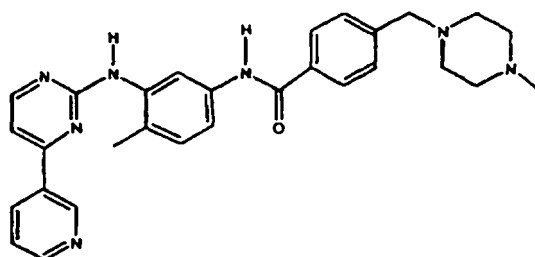
R_5 y R_6 son H,

y R_7 es un grupo fenilo que lleva por lo menos un sustituyente, que a su vez posee por lo menos una zona básica, tal como una función amino, por ejemplo el grupo:



Por consiguiente, en una forma de realización preferida, la invención se refiere a la utilización del compuesto conocido en la materia como CGP57148B para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades alérgicas:

4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil)-N[4-metil-3-(4-piridina-3-il)pirimidin-2-ilamino]fenil]-benzamida correspondiente a la fórmula siguiente:



ES 2 274 993 T3

La preparación de este compuesto está descrita en el ejemplo 21 del documento EP 564 409 y la forma β , que es particularmente útil está descrita en el documento WO 99/03854.

Entre las enfermedades alérgicas están comprendidas en la invención, el asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, eritema nodular, eritema multiforme, venulitis cutánea necrotizante, inflamación de la piel por picadura de insectos e infestación por parásitos chupadores de sangre.

Preferentemente, el método descrito anteriormente se pone en práctica en el hombre pero también en animales con respecto a las picaduras de insectos, infestación de parásitos chupadores de sangre, especialmente la infestación de animales domésticos (gatos y perros) por moscas, que ha constituido un problema continuo en la materia.

La invención comprende la prevención, retardo de la aparición y/o el tratamiento de enfermedades alérgicas en el hombre, perros y gatos.

Por consiguiente, la invención comprende la utilización de los compuestos definidos anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, eritema nodular, eritema multiforme, venulitis cutánea necrotizante, inflamación de la piel por picadura de insectos e infestación por parásitos chupadores de sangre.

Las composiciones farmacéuticas utilizadas en la presente invención pueden administrarse por cualquiera de las numerosas vías incluyendo, pero sin limitarse a los medios oral, intravenoso, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, intraventricular, transdérmico, subcutáneo, intraperitoneal, intranasal, enteral, tópico, sublingual o rectal.

Además de los ingredientes activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener portadores farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y sustancias auxiliares que facilitan el tratamiento de los compuestos activos en las preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. Los detalles adicionales sobre las técnicas para la formulación y administración pueden encontrarse en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, Pa).

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden formularse utilizando portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la materia en dosis adecuadas para la administración oral. Dichos portadores permiten formular las composiciones farmacéuticas por el paciente en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para la ingestión por el paciente.

Más particularmente, la invención se refiere a una composición farmacéutica destinada a la administración con formulación en aerosol para dirigirse a áreas del aparato respiratorio del paciente, administración intranasal o tópica.

Los dispositivos y las metodologías para la administración de atomizaciones en aerosol de una formulación de un fármaco están descritos en el documento US nº 5.906.202. Las formulaciones son preferentemente soluciones, p. ej. soluciones acuosas, soluciones etanoicas, soluciones acuosas/etanoicas, soluciones salinas, suspensiones coloidales y suspensiones microcristalinas. Por ejemplo las partículas de aerosol comprenden el ingrediente activo mencionado anteriormente y un portador (p. ej. un fármaco respiratorio y un portador farmacéuticamente activos) que se forman en el momento de hacer pasar la formulación a través de una boquilla, que tiene preferentemente forma de membrana porosa flexible. Las partículas presentan un tamaño que es suficientemente pequeño de manera que cuando se forman las partículas permanecen en suspensión en el aire durante un periodo de tiempo suficiente de manera que el paciente pueda inhalar las partículas en sus pulmones.

La invención comprende los sistemas descritos en el documento US nº 5.556.611:

- sistemas de gas líquido (se utiliza un gas licuado como gas propelente (p. ej., FCHC de bajo punto de ebullición, o propano, butano) en un recipiente a presión,

- aerosol en suspensión (las partículas de la sustancia activa están en suspensión en forma sólida en la fase líquida del propelente),

- sistema de gas presurizado (se utiliza un gas comprimido tal como nitrógeno, dióxido de carbono, monóxido de dinitrógeno, aire).

Por lo tanto, según la invención se elabora la preparación farmacéutica en la que la sustancia activa se disuelve o dispersa en un medio no tóxico adecuado y dicha solución o dispersión se atomiza en un aerosol, es decir se distribuye de manera sumamente fina en un gas portador. Esto es técnicamente posible por ejemplo en forma de envases de gas propelente en aerosol, bomba de aerosol u otros dispositivos conocidos por sí mismos para pulverizar líquidos y atomizar sólidos que permiten en particular una dosificación individual exacta.

Por consiguiente, la invención se refiere asimismo a dispositivos de aerosol que contienen una formulación como la descrita anteriormente, preferentemente con válvulas dosificadoras.

Respecto a la administración intranasal, los portadores farmacéuticamente aceptables para la administración de tirosina cinasa o los inhibidores de c-kit según la fórmula II para las superficies de la mucosa, serán apreciados fácilmente por el experto en la materia. Dichos portadores están descritos, simplemente a título de ejemplo, por Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, 1980, ed. por Arthur Osol, cuya exposición se incorpora a la presente memoria como referencia.

La selección de portadores apropiados depende del tipo específico de administración que se contemple. Para la administración a través del aparato respiratorio superior, la composición puede formularse en solución, p. ej., agua o solución salina isotónica tamponada o no tamponada, o en suspensión, para la administración intranasal en forma de gotas o de pulverización. Preferentemente, dichas soluciones o suspensiones son isotónicas en relación con las secreciones nasales y de aproximadamente el mismo pH, en el intervalo comprendido, p. ej. entre pH 4,0 y aproximadamente pH 7,4, o, entre pH 6,0 y pH 7,0. Los tampones deberían ser fisiológicamente compatibles e incluyen, únicamente a título de ejemplo, tampones de fosfato. Por ejemplo, se describe un descongestionante nasal representativo que está tamponado a un pH de aproximadamente 6,2 (Remington's, Id., en la página 1445). Desde luego, el especialista normal puede determinar fácilmente un contenido salino adecuado y el pH para un portador acuoso inocuo destinado a la administración nasal y/o respiratoria superior.

Los portadores intranasales habituales comprenden geles, cremas, pastas o pomadas nasales con una viscosidad de, p. ej., desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 3.000 cps, o desde aproximadamente 2.500 a 6.500 cps, o mayores, pero también se utilizan para proporcionar un contacto más prolongado con las superficies de la mucosa nasal. Dichas formulaciones viscosas del portador pueden basarse, simplemente a título de ejemplo, en alquilcelulosas y/o otros portadores biocompatibles de elevada viscosidad bien conocidos en la materia (véase p. ej., Remington's, citado anteriormente). Una alquilcelulosa preferida es, p. ej., metilcelulosa en una concentración en el intervalo comprendido entre aproximadamente 5 y entre 1.000 o más mg por 100 ml de portador. Una concentración más preferida de metilcelulosa está comprendida, únicamente a título de ejemplo, entre aproximadamente 25 y aproximadamente mg por 100 ml de portador.

Otros ingredientes, tales como los conservantes, colorantes, lubricantes o minerales viscosos o aceites vegetales, perfumes, extractos vegetales naturales o sintéticos tales como los aceites aromáticos y humectantes y potenciadores de viscosidad conocidos en la materia, p. ej., glicerol, pueden incluirse también para proporcionar viscosidad adicional, retención de la humedad y una textura y olor agradables para la formulación. Para la administración nasal de soluciones o suspensiones según la invención, están disponibles en la materia varios dispositivos para la generación de gotas, gotitas y pulverizaciones.

Se prepara un dispensador de dosis unitarias previamente medidas que incluye un cuentagotas o pulverizador que contiene una solución o suspensión para la administración en forma de gotas o en forma pulverizada, que contiene una o más dosis del fármaco que debe administrarse y constituye otro objetivo de la invención. La invención también comprende un kit que contiene una o más dosis deshidratadas unitarias de tirosina cinasa o de inhibidores de c-kit según la fórmula II, junto con algunas sales necesarias y/o agentes tamponantes, conservantes, colorantes y similares, listos para la preparación de una solución o suspensión mediante la adición de una cantidad adecuada de agua.

Por consiguiente, la invención se refiere a un cuentagotas nasal o a un pulverizador nasal que comprende un inhibidor de tirosina cinasa, más particularmente a un inhibidor de c-kit según la fórmula II.

Las composiciones según la invención pueden presentarse también en todas las formas utilizadas normalmente para aplicación tópica, en particular en forma de gel, pasta, pomada, crema, loción, suspensión acuosa líquida, acuosa-alcohólica o, soluciones aceitosas, o dispersiones de la loción o tipo de suero, o geles anhidros o lipófilos, emulsiones de consistencia líquida o semisólida de tipo leche, obtenidos dispersando una fase grasa en una fase acuosa o viceversa, o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda, semisólida de la crema o tipo de gel, o alternativamente de microemulsiones, de microcápsulas, de micropartículas o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico. Estas composiciones se preparan según métodos normalizados.

La composición según la invención comprende cualquier ingrediente utilizado frecuentemente en dermatología y cosmética. Puede comprender por lo menos un ingrediente seleccionado de entre agentes gelificantes hidrófilos o lipófilos, agentes activos hidrófilos o lipófilos, conservantes, emolientes, polímeros potenciadores de viscosidad, humectantes, tensioactivos, conservantes, antioxidantes, disolventes y cargas, antioxidantes, disolventes, perfumes, cargas, agentes solares, bactericidas, absorbentes de olor y de materia colorante.

Como aceites que pueden utilizarse en la invención, pueden mencionarse aceites minerales (parafina líquida), aceites vegetales (fracción líquida de manteca de semilla de karité, aceite de girasol), aceites animales, aceites sintéticos, aceites de silicona (ciclometicona) y aceites fluorados. Pueden utilizarse asimismo como sustancias grasas alcoholes grasos, ácidos grasos (ácido esteárico) y ceras (parafina, carnauba y cera de abejas).

Como emulsionantes que pueden utilizarse en la invención, se contemplan estearato de glicerol, polisorbato 60 y la mezcla PEG-6/PEG-32/estearato de glicol.

Como agentes de gelificación hidrófilos pueden mencionarse los polímeros de carboxivinilo (carbómero), copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilato/acrilato de alquilo, polialquilamidas, polisacáridos tales como

hidroxipropilcelulosa, arcillas y gomas naturales, y como agentes de gelificación pueden mencionarse, arcillas modificadas tales como bentonas, sales metálicas de ácidos grasos tales como estearatos de aluminio y sílice hidrófoba o alternativamente etilcelulosa y polietileno.

5 Como agentes hidrófilos activos, pueden utilizarse proteínas o hidrolizados de proteínas, aminoácidos, polioles, urea, alantoína, azúcares y derivados de azúcar, vitaminas, almidón y extractos vegetales, en particular los de Aloe vera.

10 Como agentes lipófilos activos, pueden utilizarse retinol (vitamina A) y sus derivados, tocoferol (vitamina E) y sus derivados, ácidos grasos esenciales, ceramidas y aceites esenciales. Estos agentes añaden propiedades adicionales de humectación o de suavización de la piel cuando se utilizan.

Además, puede incluirse en la composición un tensioactivo a fin de proporcionar penetración más profunda de los ingredientes y del inhibidor de tirosina cinasa.

15 Entre los ingredientes contemplados, la invención comprende agentes potenciadores de penetración seleccionados por ejemplo de entre el grupo constituido por aceite mineral, agua, etanol, triacetina, glicerina y propilenglicol; agentes de cohesión seleccionados por ejemplo de entre el grupo constituido por poliisobutileno, aceite de polivinilo y alcohol polivinílico, y agentes espesantes.

20 Los métodos químicos de potenciación de la absorción tópica de fármacos son bien conocidos en la materia. Por ejemplo, los compuestos con propiedades potenciadoras de la penetración comprenden el laurilsulfato sódico (Dugard, P. H. y Sheuplein, R. J., "Effects of Ionic Surfactants on the Permeability of Human Epidermis: An Electrometric Study", *J. Invest. Dermatol.*, V. 60, págs. 263-69, 1973), óxido de laurilamina (Johnson *et al.*, documento US n° 4.411.893), azona (Rajadhyaksha, documento US n° 4.405.616 y n° 3.989.816) y sulfóxido de decilmetilo (Sekura, D. L. y Scala, J., "The Percutaneous Absorption of Alkylmethyl Sulfides", *Pharmacology of the Skin, Advances in Biology of Skin*, (Appleton-Century Craft) V. 12, págs. 257-69, 1972). Se ha observado que aumentando la polaridad del grupo principal en las moléculas anfóteras aumentan sus propiedades de potenciación de la penetración pero a expensas de aumentar sus propiedades irritantes de la piel (Cooper, E. R. y Berner, B., "Interaction of Surfactants with Epidermal Tissues: Physiochemical Aspects", *Surfactant Science Series*, V. 16, Reiger, M. M. ed. (Marcel Dekker, Inc.) págs. 195-210, 1987).

35 Una segunda clase de potenciadores químicos se denominan generalmente codisolventes. Estos materiales se absorben por vía tópica relativamente con facilidad, y, por una variedad de mecanismos, consiguen la potenciación de la permeación para algunos fármacos. Etanol (Gale *et al.*, patente US n° 4.615.699 y Campbell *et al.*, patentes US n° 4.460.372 y n° 4.379.454), sulfóxido de dimetilo (patentes US n° 3.740.420 y US n° 3.743.727, y patente US n° 4.575.515) y derivados de glicerina (patente US n° 4.322.433) son unos pocos ejemplos de los compuestos que han demostrado capacidad para potenciar la absorción de varios compuestos.

40 La composición tópica citada en la presente memoria es particularmente relevante para el tratamiento de trastornos alérgicos de la piel tales como urticaria, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, eritema nodular, eritema multiforme, venulitis cutánea necrotizante, inflamación de la piel por picadura de insectos e infestación por parásitos chupadores de sangre especialmente en perros y gatos.

45 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su utilización en la invención comprenden composiciones en las que los inhibidores de c-kit según la fórmula II están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir los fines pretendidos. Los expertos en la materia tienen capacidad para determinar una dosis eficaz. Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de ingrediente activo, que mejora los síntomas o la enfermedad. La eficacia terapéutica y la toxicidad pueden determinarse por procedimientos farmacéuticos habituales en los cultivos de células o en animales experimentales, p. ej., ED50 (dosis terapéuticamente eficaz para el 50% de la población) y LD50 (dosis letal para el 50% de la población). La relación dosis de efecto tóxico a terapéutico es el índice terapéutico, y puede expresarse como la relación LD50/ED50. Se prefieren las composiciones farmacéuticas que presentan índices terapéuticos grandes.

55 Como se mencionó anteriormente, la invención contempla asimismo una composición adecuada para administración oral que comprende un inhibidor de tirosina cinasa, más particularmente un inhibidor de c-kit según la fórmula II para el tratamiento de trastornos alérgicos de la piel tales como urticaria, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, eritema nodular, eritema multiforme, venulitis cutánea necrotizante, inflamación de la piel por picadura de insectos e infestación por parásitos chupadores de sangre especialmente en perros y gatos.

60 En otra forma de realización, la composición según la invención es adecuada para la administración intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, intraventricular, transdérmica, subcutánea, intraperitoneal, enteral, sublingual o rectal y comprende un inhibidor de tirosina cinasa, más particularmente un inhibidor de c-kit según la fórmula II para el tratamiento de trastornos alérgicos de la piel tales como urticaria, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, eritema nodular, eritema multiforme, venulitis cutánea necrotizante, inflamación de la piel por picadura de insectos e infestación por parásitos chupadores de sangre especialmente en perros y gatos.

La utilidad de la invención se pondrá más claramente de manifiesto a partir de la descripción detallada siguiente.

Ejemplo 1

Utilización de 4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il)pirimidina-2-ilamino]fenil]-benzamida para el tratamiento de la anafilaxia

La anafilaxia es una reacción alérgica rápida con riesgo para la vida que afecta a millones de personas. Puede ser producida por una variedad de alérgenos tales como alimentos, medicaciones, veneno de insectos y látex. Hasta la fecha, se tratan con epinefrina pero habitualmente se observan efectos secundarios.

Anafilaxia cutánea pasiva

El grupo experimental se ha tratado con el compuesto durante una semana antes de la prueba de provocación con el antígeno. Cada animal recibió por inyección i.p. de 1 mg/día en 2 dosis de 0,5 mg, y el grupo de referencia recibió el vehículo en igual volumen. Un segundo grupo recibió el doble de la cantidad del primer experimento. Básicamente, cada animal recibió 2 mg al día en 2 dosis de 1 mg por día de inyección i.p. Éstos se trataron cada día durante una semana antes de la prueba de provocación con el antígeno. El valor p es 0,043, y n es 5 para el grupo tratado y 4 para el grupo tratado con el vehículo.

El 8º día, los ratones se anestesian con avertina. Se inyectan las orejas derechas con 20 ng/20 µl de IgE y 20 µl de PBS en las orejas izquierdas por vía intradérmica.

Después de 24 horas, se inyectan 100 µl de azul de Evans al 1% que contiene 100 µg de DNP-albúmina en la vena de la cola de los ratones. Se sacrifican los ratones después de 90 minutos de la inyección de la vena de la cola. Se les corta las orejas cerca de la base de la oreja y se incuban en 1 ml de formamida a 54°C durante 48 horas para el análisis cuantitativo de los extractos de formamida a 610 nm.

Reactivos: Anti-DNP IgE (anti-dinitrofenilo monoclonal)

Dinitrofenil albúmina humana (DNP-albúmina)

Azul de Evans al 1% (en PBS).

En la Figura 1A se presentan los resultados (PGE1 es prostaglandina 1), que se libera durante la anafilaxia. La Figura 1B demuestra que a 2 mg/día los animales gozan de buena salud.

Ejemplo 2

Tratamiento de dermatitis atópica en perros

De Mora F. *et al.*, Skin mast cell releasability in dogs with atopic dermatitis, *Inflamm. Res.* Agosto de 1996; 45 (8):424-7 han descubierto que el contenido de histamina total encontrado por mastocito de piel aislado fue mayor en los perros alérgicos que en animales no atópicos. Esto se corresponde con la observación de los autores de que el número de mastocitos aumenta en la dermis de perros afectados por dermatitis atópica.

García G. y De Mora F., Effect of H1-antihistamines on histamine release from dispersed canine cutaneous mast cells, *Am. J. Vet. Res.* Marzo de 1997; 58(3):293-7 ensayaron con H1-antihistaminas como alternativa a la terapia de glucocorticoides. Utilizando un método *in vitro*, demostraron que loratadina es la única antihistamina que presenta potente inhibición de la liberación de histamina en los mastocitos cutáneos del perro sin un efecto prodesgranulador sustancial.

Aunque la loratadina podría proporcionar una solución para el tratamiento de larga duración, los autores proponen en el marco de la presente invención utilizar inhibidores de tirosina cinasa para eliminar los mastocitos que están implicados en la dermatitis tópica.

A este respecto, los autores han analizado 4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il)pirimidina-2-ilamino]fenil]-benzamida en un perro de 3 años afectado de dermatitis atópica grave que presenta piodermatitis superficial y dermatitis de *Malassezia* generalizada.

Se administró 4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il)pirimidina-2-ilamino]fenil]-benzamida el día 0 a razón de 3 mg/kg/día junto con cefalexina (30 mg/kg/día) y cetozonazol (10 mg/kg/día). Las dosis de inhibidor de c-kit pueden aumentarse hasta 20 mg/kg/día ya que se observó una tolerancia muy buena. Los resultados se presentan en la Figura 2 (antes del tratamiento) y en la Figura 3 (después del tratamiento).

Ejemplo 3

Tratamiento del asma con 4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il)pirimidina-2-ilamino]fenil]-benzamida

Se probó 4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il)pirimidina-2-ilamino]fenil]-benzamida en ratones asmáticos provocados por inmunización y administración de ovoalbúmina.

Protocolo de ovoalbúmina

Día 0: Se inyecta por vía intraperitoneal a los ratones el compuesto 4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il)pirimidina-2-ilamino]fenil]-benzamida o el vehículo en 2 dosis de 0,5 mg/100 μ l (1 mg/día).

Día 1: Se inmuniza a los ratones con 20 μ g de Ova en 0,2 ml de Alhidrogel o solución salina mediante inyección i.p. Se continúa con las inyecciones del compuesto o solución salina hasta el día 7.

Días 8 al 14: Una semana de periodo de descanso sin compuesto.

Días 15 al 20: Se aplica aerosol a los ratones con ovoalbúmina al 1% o solución salina. Se continúa con las inyecciones del compuesto o vehículo de nuevo.

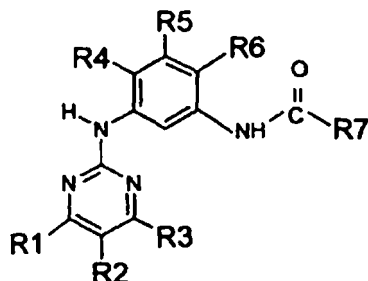
Día 21: Día de recolección. Se administra a los ratones una dosis última de compuesto o de la solución salina antes de la prueba de provocación con metacolina. Se mide la tasa respiratoria durante 2 minutos después de la aplicación de aerosol con metacolina. Extracción de sangre para análisis de IgE. Lavado de los pulmones con solución salina para el recuento celular y análisis de citocina. Se fijan los pulmones en formalina al 10% para histología.

Nota: PenH es un valor adimensional que se utiliza para calcular la función de las vías respiratorias. Se explica con mayor detalle en *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Vol. 156, págs. 766-775, 1997.

Los resultados se presentan en las Figuras 4 y 5.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por los derivados de N-fenil-2-pirimidin-
amina de fórmula II:



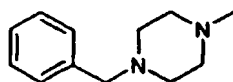
en la que R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, un alquilo C₁-C₅ o un grupo cíclico o heterocíclico, especialmente un grupo piridilo;

R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, un alquilo C₁-C₅, especialmente un grupo metilo;

y R₇ es un grupo fenilo que lleva por lo menos un sustituyente, que a su vez posee por lo menos una zona básica, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir, retardar la aparición y/o tratar enfermedades alérgicas en humanos, perros y gatos, seleccionadas de entre el grupo constituido por asma, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, eritema nodular, eritema multiforme, venulitis cutánea necrotizante, inflamación de la piel por picadura de insectos e infestación por parásitos chupadores de sangre.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que R₇ es un grupo fenilo que lleva por lo menos un sustituyente con una función amino.

3. Utilización según la reivindicación 2, en la que R₇ es



4. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicho compuesto es la 4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil)-N[4-metil-3-(4-piridina-3-il)pirimidin-2-ilamino]fenil]-benzamida.

5. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento del asma.

6. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho medicamento comprende además portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para administración oral.

7. Utilización según la reivindicación 6, en la que dicho medicamento consiste en comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas o suspensiones.

8. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho medicamento comprende además portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para administración tópica.

9. Utilización según las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho medicamento comprende además portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para administración por aerosol o intranasal.

10. Formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto definido en una de las reivindicaciones 1 a 4 para administración intranasal o en el tracto respiratorio.

11. Composición según la reivindicación 10, que comprende una solución seleccionada de entre soluciones acuosas, soluciones etanoicas, soluciones acuosas/etanoicas, soluciones salinas, suspensiones coloidales y suspensiones microcristalinas adecuadas para su administración por aerosol.

12. Dispositivo de aerosol que comprende un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, preferentemente con válvulas dosificadoras.

ES 2 274 993 T3

13. Dispositivo de aerosol según la reivindicación 12, que comprende un sistema de gas licuado, un aerosol en suspensión o un sistema de gas presurizado.

5 14. Cuentagotas nasal o dispositivo para pulverización nasal que comprende un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Anafilaxia cutánea pasiva (2 mg/día)

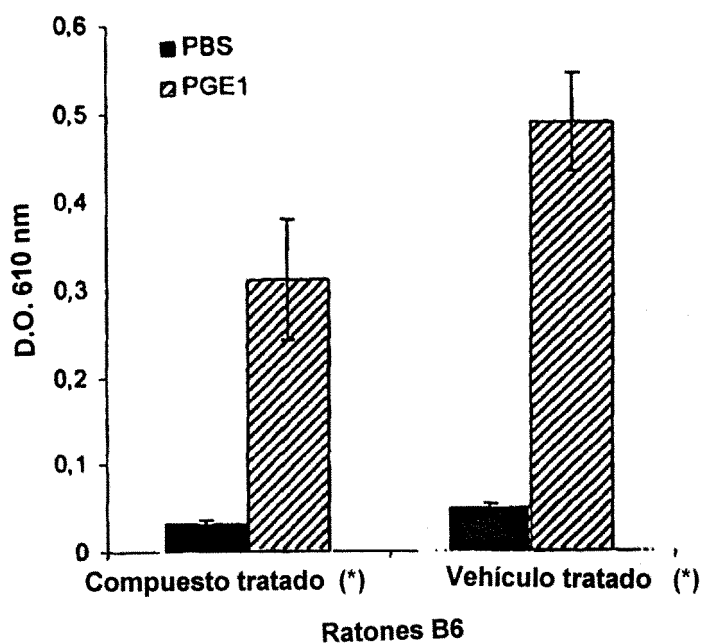


FIGURA 1A

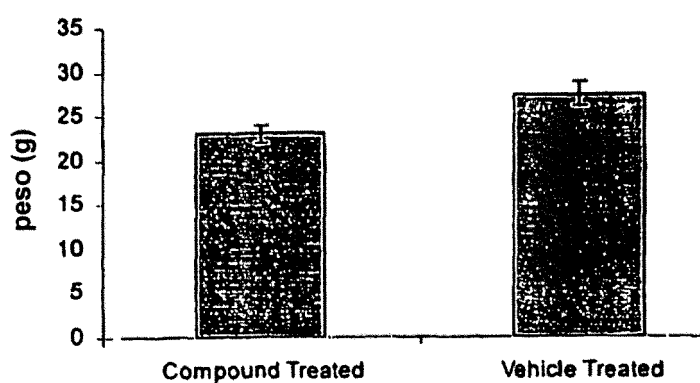


FIGURA 1B

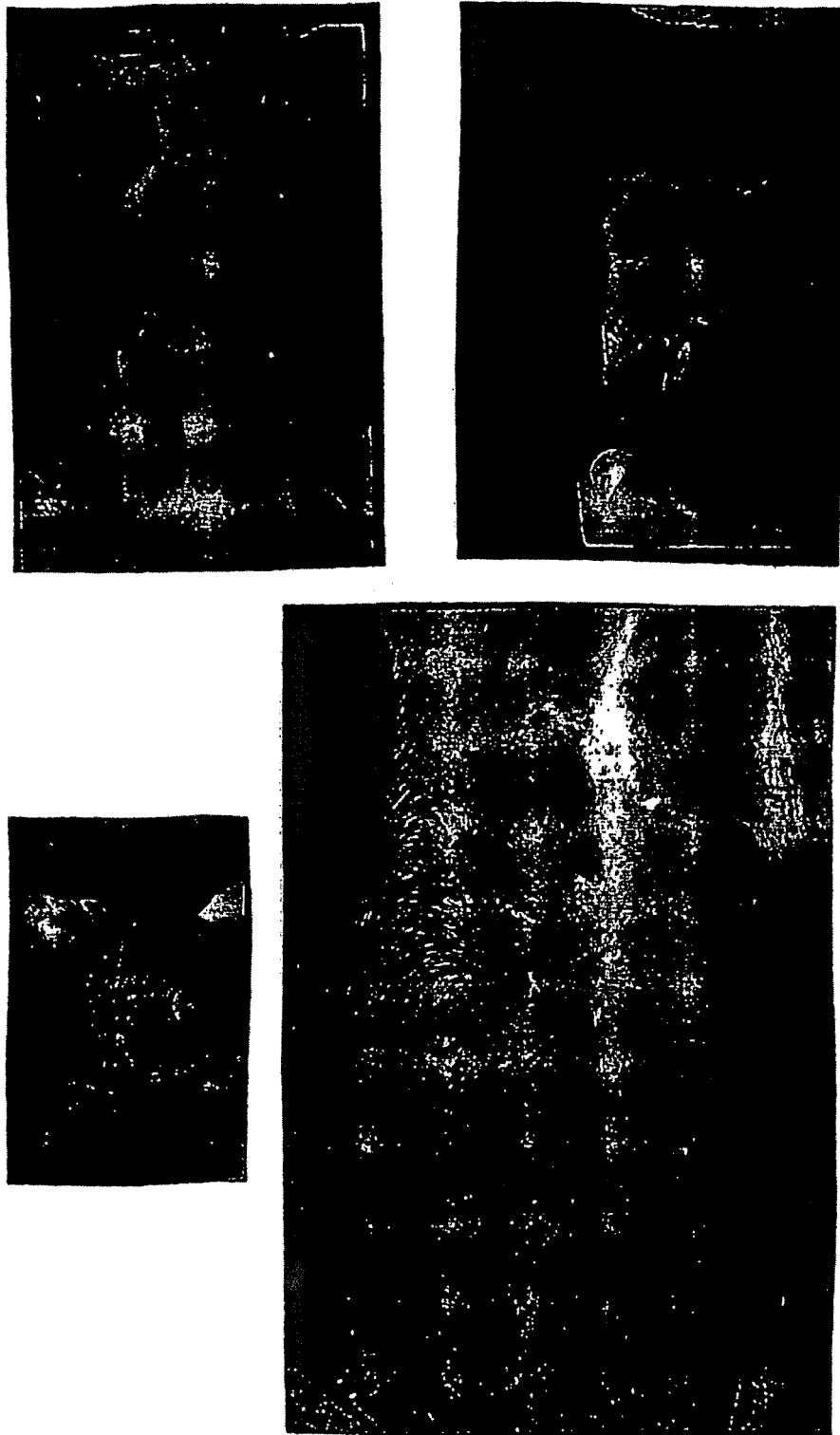


FIGURA 2

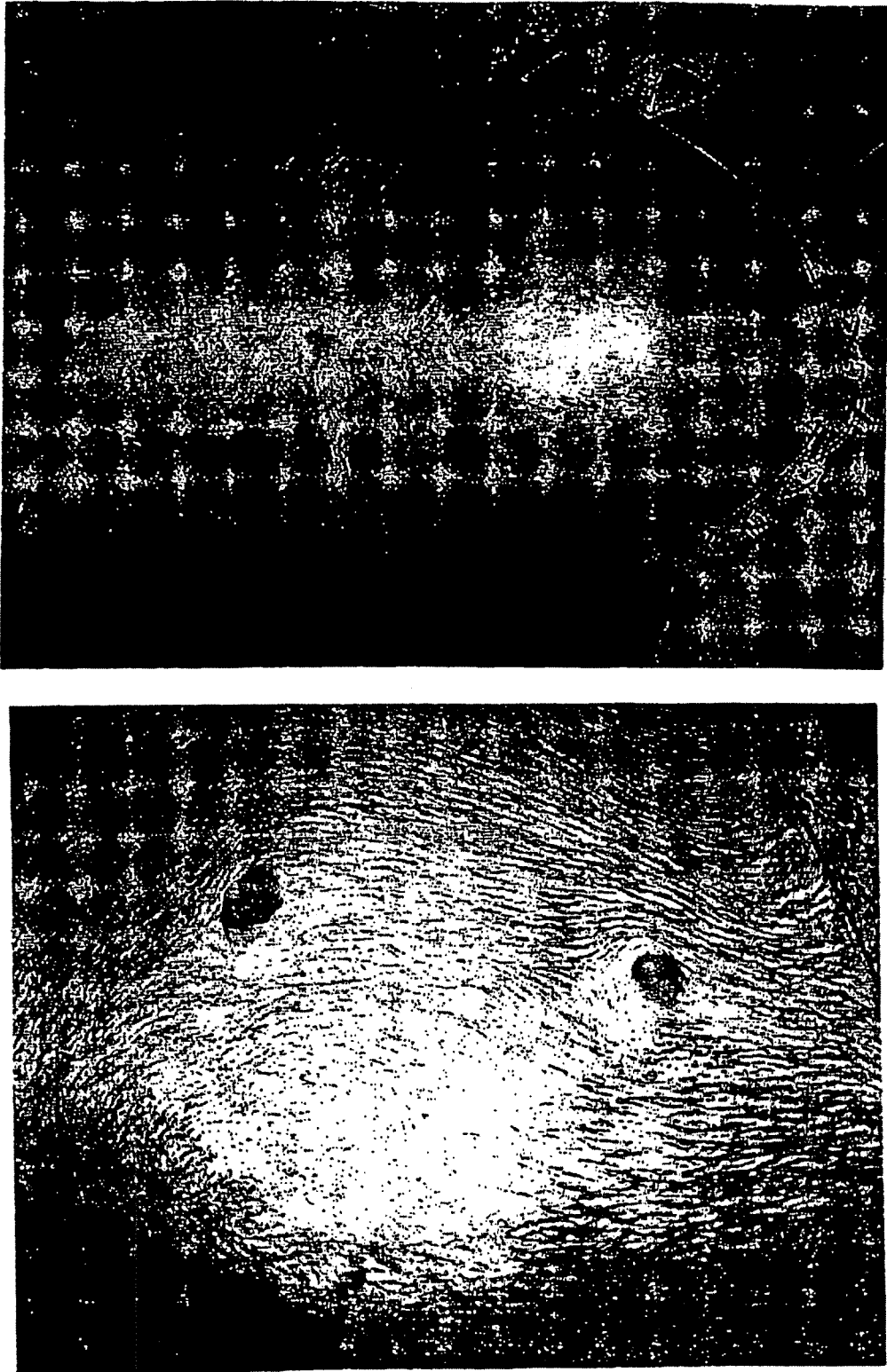


FIGURA 3

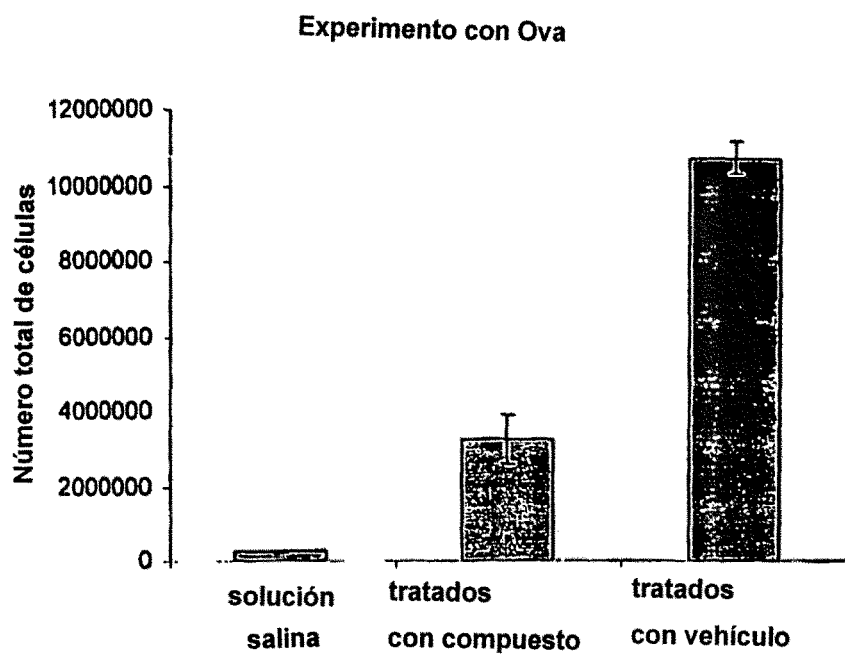


FIGURA 4

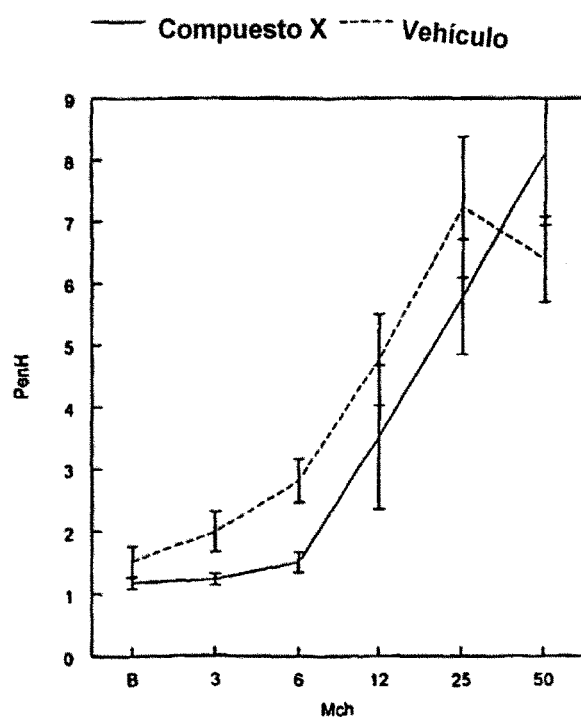


FIGURA 5

ES 2 274 993 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<120> Utilización de inhibidores de tirosina cinasa para el tratamiento de enfermedades alérgicas

<223> c-kit humano

<212> ADN

<223> Cebador

10	Met Arg Gly Ala Arg Gly Ala Trp Asp Phe Leu Cys Val Leu Leu Leu	1 5 10 15
	Leu Leu Arg Val Gln Thr Gly Ser Ser Gln Pro Ser Val Ser Pro Gly	20 25 30
15	Glu Pro Ser Pro Pro Ser Ile His Pro Gly Lys Ser Asp Leu Ile Val	35 40 45
	Arg Val Gly Asp Glu Ile Arg Leu Leu Cys Thr Asp Pro Gly Phe Val	50 55 60
20	Lys Trp Thr Phe Glu Ile Leu Asp Glu Thr Asn Glu Asn Lys Gln Asn	65 70 75 80
	Glu Trp Ile Thr Glu Lys Ala Glu Ala Thr Asn Thr Gly Lys Tyr Thr	85 90 95
25	Cys Thr Asn Lys His Gly Leu Ser Asn Ser Ile Tyr Val Phe Val Arg	100 105 110
	Asp Pro Ala Lys Leu Phe Leu Val Asp Arg Ser Leu Tyr Gly Lys Glu	115 120 125
30	Asp Asn Asp Thr Leu Val Arg Cys Pro Leu Thr Asp Pro Glu Val Thr	130 135 140
	Asn Tyr Ser Leu Lys Gly Cys Gln Gly Lys Pro Leu Pro Lys Asp Leu	145 150 155 160
35	Arg Phe Ile Pro Asp Pro Lys Ala Gly Ile Met Ile Lys Ser Val Lys	165 170 175
	Arg Ala Tyr His Arg Leu Cys Leu His Cys Ser Val Asp Gln Glu Gly	180 185 190
40	Lys Ser Val Leu Ser Glu Lys Phe Ile Leu Lys Val Arg Pro Ala Phe	

ES 2 274 993 T3

	195	200	205
5	Lys Ala Val Pro Val Val 210	Ser Val Ser Lys Ala 215	Ser Tyr Leu Leu Arg 220
	Glu Gly Glu Glu Phe Thr Val Thr Cys Thr Ile Lys Asp Val Ser Ser 225 230 235 240		
10	Ser Val Tyr Ser Thr Trp Lys Arg Glu Asn Ser Gln Thr Lys Leu Gln 245 250 255		
	Glu Lys Tyr Asn Ser Trp His His Gly Asp Phe Asn Tyr Glu Arg Gln 260 265 270		
15	Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Ala Arg Val Asn Asp Ser Gly Val Phe 275 280 285		
	Met Cys Tyr Ala Asn Asn Thr Phe Gly Ser Ala Asn Val Thr Thr Thr 290 295 300		
20	Leu Glu Val Val Asp Lys Gly Phe Ile Asn Ile Phe Pro Met Ile Asn 305 310 315 320		
	Thr Thr Val Phe Val Asn Asp Gly Glu Asn Val Asp Leu Ile Val Glu 325 330 335		
25	Tyr Glu Ala Phe Pro Lys Pro Glu His Gln Gln Trp Ile Tyr Met Asn 340 345 350		
	Arg Thr Phe Thr Asp Lys Trp Glu Asp Tyr Pro Lys Ser Glu Asn Glu 355 360 365		
30	Ser Asn Ile Arg Tyr Val Ser Glu Leu His Leu Thr Arg Leu Lys Gly 370 375 380		
35	Thr Glu Gly Gly Thr Tyr Thr Phe Leu Val Ser Asn Ser Asp Val Asn 385 390 395 400		
	Ala Ala Ile Ala Phe Asn Val Tyr Val Asn Thr Lys Pro Glu Ile Leu 405 410 415		
40	Thr Tyr Asp Arg Leu Val Asn Gly Met Leu Gln Cys Val Ala Ala Gly 420 425 430		
	Phe Pro Glu Pro Thr Ile Asp Trp Tyr Phe Cys Pro Gly Thr Glu Gln 435 440 445		
45	Arg Cys Ser Ala Ser Val Leu Pro Val Asp Val Gln Thr Leu Asn Ser 450 455 460		
	Ser Gly Pro Pro Phe Gly Lys Leu Val Val Gln Ser Ser Ile Asp Ser 465 470 475 480		
50	Ser Ala Phe Lys His Asn Gly Thr Val Glu Cys Lys Ala Tyr Asn Asp 485 490 495		
55	Val Gly Lys Thr Ser Ala Tyr Phe Asn Phe Ala Phe Lys Gly Asn Asn 500 505 510		
60	Lys Glu Gln Ile His Pro His Thr Leu Phe Thr Pro Leu Leu Ile Gly 515 520 525		

ES 2 274 993 T3

	Phe	Val	Ile	Val	Ala	Gly	Met	Met	Cys	Ile	Ile	Val	Met	Ile	Leu	Thr	
	530						535					540					
5	Tyr	Lys	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Met	Tyr	Glu	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Val	
	545					550					555					560	
	Glu	Glu	Ile	Asn	Gly	Asn	Asn	Tyr	Val	Tyr	Ile	Asp	Pro	Thr	Gln	Leu	
					565					570					575		
10	Pro	Tyr	Asp	His	Lys	Trp	Glu	Phe	Pro	Arg	Asn	Arg	Leu	Ser	Phe	Gly	
				580					585					590			
	Lys	Thr	Leu	Gly	Ala	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Val	Val	Glu	Ala	Thr	Ala	
15			595					600					605				
	Tyr	Gly	Leu	Ile	Lys	Ser	Asp	Ala	Ala	Met	Thr	Val	Ala	Val	Lys	Met	
		610					615					620					
20	Leu	Lys	Pro	Ser	Ala	His	Leu	Thr	Glu	Arg	Glu	Ala	Leu	Met	Ser	Glu	
		625				630					635					640	
	Leu	Lys	Val	Leu	Ser	Tyr	Leu	Gly	Asn	His	Met	Asn	Ile	Val	Asn	Leu	
				645					650						655		
25	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	Ile	Gly	Gly	Pro	Thr	Leu	Val	Ile	Thr	Glu	Tyr	
				660					665					670			
	Cys	Cys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Leu	Asn	Phe	Leu	Arg	Arg	Lys	Arg	Asp	Ser	
30			675					680					685				
	Phe	Ile	Cys	Ser	Lys	Gln	Glu	Asp	His	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Tyr	Lys	
		690					695					700					
35	Asn	Leu	Leu	His	Ser	Lys	Glu	Ser	Ser	Cys	Ser	Asp	Ser	Thr	Asn	Glu	
		705				710					715					720	
	Tyr	Met	Asp	Met	Lys	Pro	Gly	Val	Ser	Tyr	Val	Val	Pro	Thr	Lys	Ala	
				725						730					735		
40	Asp	Lys	Arg	Arg	Ser	Val	Arg	Ile	Gly	Ser	Tyr	Ile	Glu	Arg	Asp	Val	
				740					745					750			
	Thr	Pro	Ala	Ile	Met	Glu	Asp	Asp	Glu	Leu	Ala	Leu	Asp	Leu	Glu	Asp	
			755					760					765				
45	Leu	Leu	Ser	Phe	Ser	Tyr	Gln	Val	Ala	Lys	Gly	Met	Ala	Phe	Leu	Ala	
		770					775					780					
	Ser	Lys	Asn	Cys	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Ile	Leu	Leu	
50		785				790					795					800	
	Thr	His	Gly	Arg	Ile	Thr	Lys	Ile	Cys	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	
				805						810					815		
55	Ile	Lys	Asn	Asp	Ser	Asn	Tyr	Val	Val	Lys	Gly	Asn	Ala	Arg	Leu	Pro	
				820					825					830			
	Val	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ser	Ile	Phe	Asn	Cys	Val	Tyr	Thr	Phe	
			835					840					845				

ES 2 274 993 T3

5 Glu Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Phe Leu Trp Glu Leu Phe Ser
 850 855 860
 Leu Gly Ser Ser Pro Tyr Pro Gly Met Pro Val Asp Ser Lys Phe Tyr
 865 870 875 880
 Lys Met Ile Lys Glu Gly Phe Arg Met Leu Ser Pro Glu His Ala Pro
 885 890 895
 10 Ala Glu Met Tyr Asp Ile Met Lys Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro Leu
 900 905 910
 Lys Arg Pro Thr Phe Lys Gln Ile Val Gln Leu Ile Glu Lys Gln Ile
 915 920 925
 15 Ser Glu Ser Thr Asn His Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Asn Cys Ser Pro
 930 935 940
 20 Asn Arg Gln Lys Pro Val Val Asp His Ser Val Arg Ile Asn Ser Val
 945 950 955 960
 Gly Ser Thr Ala Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val His Asp Asp Val
 965 970 975

25
 <210> 2
 30 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

35 <220>
 <223> Cebador

<400> 2

40 aagaagagat ggtacctcga ggggtgaccc

30

<210> 3
 45 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

50 <220>
 <223> Cebador

<400> 3

55 ctgcttcgcg gccgcgttaa ctcttctcaa cca

33

<210> 4
 60 <211> 20
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

65 <220>
 <223> Cebador

ES 2 274 993 T3

	<400> 4	
	agctcgttta gtgaaccgtc	20
5	<210> 5	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<220>	
	<223> Cebador	
15	<400> 5	
	gtcagacaaa atgatgcaac	20
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		