



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 277 424**

51 Int. Cl.:
C07C 317/44 (2006.01)
C07C 317/46 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99902703 .0**
86 Fecha de presentación : **29.01.1999**
87 Número de publicación de la solicitud: **1051395**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2000**

54 Título: **Derivados de N-hidroxiformamida.**

30 Prioridad: **30.01.1998 GB 9802073**
08.09.1998 GB 9819574

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2007

73 Titular/es: **Darwin Discovery Limited**
208 Bath Road
Slough Berks SL1 3WE, GB

72 Inventor/es: **Montana, John, Gary;**
Baxter, Andrew, Douglas y
Owen, David, Alan

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 277 424 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 N-hidroxiformamida.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que comprenden derivados de ácido hidroxámico y carboxílico y a su utilización en medicina.

10 **Antecedentes de la invención**

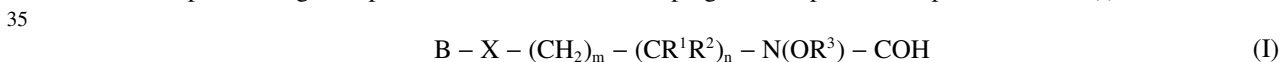
En WO-A-9611209, WO-A-9712902 y WO-A-9719075 se describen las metaloproteinasas, que comprenden la metaloproteinasas de la matriz (MMP), colagenasa (fibroblastos humanos), gelatinasa y TNF convertasa (TACE) y sus modos de acción y asimismo los inhibidores de las mismas y sus efectos clínicos. Los inhibidores de MMP también pueden ser de utilidad para inhibir otras metaloproteinasas de mamífero tales como las de la familia de la adamalinas (o ADAM) cuyos miembros incluyen la TNF convertasa (TACE) y ADAM-10, que puede producir la liberación de TNF- α de las células y otras, que se ha demostrado que se expresan en las células del cartílago articular humano y también están implicadas en la destrucción de la proteína básica de la mielina, un fenómeno asociado a la esclerosis múltiple.

Los compuestos que tiene la propiedad de inhibir la acción de las metaloproteinasas implicadas en la degradación del tejido conectivo, tales como la colagenasa, estromelina y gelatinasa, se ha demostrado que inhiben la liberación de TNF tanto *in vivo* como *in vitro*. Gearing *et al.*, *Nature* 370:555-557 (1994); McGeehan *et al.*, *Nature* 370:558-561 (1994); GB-A-2268934; y WO-A-9320047. Se publicado que todos estos inhibidores contienen un grupo de ácido hidroxámico que se une al zinc, tal como lo hacen los compuestos de imidazol sustituido dados a conocer en WO-A-9523790. En WO-A-9513289, WO-A-9611209, WO-A-96035687, WO-A-96035711, WO-A-96035712 y WO-A-96035714 se dan a conocer otros compuestos que inhiben MMP y/o TNF.

Sumario de la invención

La presente invención comprende compuestos de fórmula (I), que son inhibidores de las metaloproteinasas y/o de las enfermedades mediadas por TNF- α , que incluyen las enfermedades degenerativas y ciertos cánceres.

Los compuestos según la presente invención son del tipo general representado por la fórmula (I)



en la que

40 $m = 0-2$;
 $n = 1-2$, siempre que cuando $m = 0$ entonces $n = 2$;

45 X es S(O)₀₋₂;

R¹ es H o un grupo (opcionalmente sustituido con R⁷) seleccionado de entre C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, arilo, C₁₋₆ alquil-arilo, heteroarilo, C₁₋₆ alquil-heteroarilo, heterocicloalquilo, C₁₋₆ alquil-heterocicloalquilo, cicloalquilo y C₁₋₆ alquil-cicloalquilo; y

50 R² es H o C₁₋₆ alquilo, siempre que (CR¹R²)_n no sea (CH₂)_n;

o CR¹R² es un cicloalquilo o un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R⁷ o un grupo (opcionalmente sustituido con R⁷) seleccionado de entre C₁₋₆ alquilo, arilo, C₁₋₆ alquil-arilo, heteroarilo y C₁₋₆ alquil-heteroarilo;

B es C₁₋₆ alquil-arilo, C₁₋₆ alquilo, cicloalquilo, C₁₋₆ alquil-cicloalquilo, cicloalqueno, hetero-cicloalqueno, C₁₋₆ alquil-heteroarilo, hetero-cicloalquilo, C₁₋₆ alquil-heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, uno cualquiera de tales grupos está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre R³, C₁₋₆ alquilo-R³, C₂₋₆ alqueno-R³, arilo (opcionalmente sustituido con R³), aril-C₁₋₆ alquil-R³, C₁₋₆ alquil-arilo (opcionalmente sustituido con R³), C₁₋₆ alquil-heteroarilo (opcionalmente sustituido con R³), aril-C₂₋₆ alqueno-R³, heteroarilo (opcionalmente sustituido con R³), hetero-aril-C₁₋₆ alquil-R³, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R³) o hetero-cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R³);

65 R³ es C₁₋₆ alquilo, halógeno, CN, NO₂, N(R⁴)₂, OR⁴, COR⁴, C(=NOR⁶)R⁴, CO₂R⁸, CON(R⁴)₂, NR⁴R⁵, S(O)₀₋₂R⁶ o SO₂N(R⁴)₂;

ES 2 277 424 T3

R^4 es H o un grupo seleccionado de entre C_{1-6} alquilo, arilo, C_{1-6} alquil-arilo, heteroarilo, C_{1-6} alquil-heteroarilo, cicloalquilo, C_{1-6} alquil-cicloalquilo, hetero-cicloalquilo y C_{1-6} alquil-hetero-cicloalquilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con R^6 , COR^6 , $SO_{0-2}R^6$, CO_2R^6 , OR^6 , $CONR^8R^6$, NR^8R^6 , halógeno, CN, $SO_2NR^8R^6$ o NO_2 y para cada caso de $N(R^4)_2$ los grupos R^4 son iguales o diferentes, o $N(R^4)_2$ es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con R^6 , COR^6 , $NSO_{0-2}R^6$, CO_2R^6 , OR^6 , $CONR^8R^6$, NR^8R^6 , halógeno, CN, $SO_2NR^8R^6$ o NO_2 ;

R^5 es COR^4 , $CON(R^4)_2$, CO_2R^6 o SO_2R^6 ;

R^6 es C_{1-6} alquilo, arilo, C_{1-6} alquil-arilo, heteroarilo o C_{1-6} alquil-heteroarilo;

R^7 es OR^4 , COR^4 , CO_2R^8 , $CON(R^4)_2$, NR^4R^5 , $S(O)_{0-2}R^6$, $SO_2N(R^4)_2$, halógeno, CN o cicloimidilo (opcionalmente sustituido con R^8); y

R^8 es H o C_{1-6} alquilo;

y las sales, solvatos, hidratos, N-óxidos y aminoderivados protegidos de los mismos.

Descripción de la invención

Los compuestos preferidos de la presente invención son a los que corresponde uno o más de los siguientes:

X es SO_2 ;

R^1 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alquil-heteroarilo o C_{1-6} alquil-heterocicloalquilo; o CR^1R^2 forma dicho anillo opcionalmente sustituido;

B es cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, estando uno cualquiera de tales grupos sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de entre R^3 , arilo (opcionalmente sustituido con R^3) y heteroarilo (opcionalmente sustituido con R^3);

R^3 es OR^4 o COR^4 ;

R^4 es arilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alquil-arilo, heteroarilo o C_{1-6} alquil-heteroarilo; y

R^7 es CO_2R^8 , $CON(R^4)_2$, NR^4R^5 , $S(O)_{0-2}R^6$, $SO_2N(R^4)_2$ o cicloimidilo opcionalmente sustituido.

El compuesto del Ejemplo es particularmente preferido.

Se debe apreciar que los compuestos según la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos. La presencia de uno o más de tales centros asimétricos en un compuesto de fórmula (I) puede dar lugar a estereoisómeros y en cada caso se deberá comprender que la presente invención comprende todos los estereoisómeros, comprendiendo los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas que incluyen las mezclas racémicas de los mismos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, solo o en combinación, el término " C_{1-6} alquilo" se refiere a una parte alquilo de cadena lineal o ramificada que comprende entre uno y seis átomos de carbono, comprendiendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y semejantes.

El término " C_{2-6} alqueno" se refiere a una parte alquénica de cadena lineal o ramificada con entre dos y seis átomos de carbono y un doble enlace, con estereoquímica E o Z donde corresponda. Tal término incluiría, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 1- y 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo etc.

El término "cicloalquilo" se refiere a una parte alicíclica saturada con entre tres y seis átomos de carbono y que se encuentra opcionalmente fusionada a benceno en cualquier posición disponible. Este término comprende, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, indanilo y tetrahidronaftilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a una parte heterocíclica saturada con entre tres y seis átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O, S y las formas oxidadas de los mismos, y que está opcionalmente benzofusionado en una cualquiera de las posiciones disponibles. Esto incluye, por ejemplo, acetidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, indolinilo y tetrahydroquinolinilo.

El término "cicloalqueno" se refiere a una parte alicíclica con entre tres y seis átomos de carbono que tiene además un doble enlace. Este término comprende, por ejemplo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

El término "heterocicloalqueno" se refiere a una parte alicíclica con entre tres y seis átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O, S y las versiones oxidadas de los mismos, que tiene además un doble enlace. Este término incluye, por ejemplo, dihidropiranilo.

ES 2 277 424 T3

El término “arilo” se refiere a un radical carbocíclico aromático que tiene un anillo simple o dos anillos condensados. Este término incluye, por ejemplo, fenilo o naftilo.

5 El término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos de entre cinco y diez átomos de carbono de los que por lo menos un átomo está seleccionado de entre O, N, S e incluye, por ejemplo, furanilo, tiofenilo, piridilo, indolilo, quinolilo y semejantes.

10 El término “cicloimidilo” se refiere a un anillo saturado de entre cinco y diez átomos de carbono que contiene la secuencia de átomos $-C(=O)N(-)C(=O)-$. El anillo puede estar opcionalmente benzofusionado en cualquiera de las posiciones disponibles. Los ejemplos incluyen succinimidoilo, ftalimidoilo e hidantoinilo.

El término “benzofusionado” se refiere a la adición de un anillo bencénico que comparte un enlace común con el sistema de anillos definido.

15 El término “opcionalmente sustituido” se refiere a opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos especificados, en cualquiera de las posiciones disponibles.

El término “halógeno” se refiere a fluor, cloro, bromo o yodo.

20 El término “amino protegido” se refiere a grupos amino que se pueden proteger de un modo familiar a los expertos en la materia. Por ejemplo, un grupo amino se puede proteger mediante un benciloxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, acetilo o grupos semejantes, o puede estar en forma de un ftalimido o grupo semejante.

25 Las sales de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, las sales de adición de ácido derivadas de los ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como los clorhidratos, bromohidratos, p-toluensulfonatos, fosfatos, sulfatos, percloratos, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, citratos, malonatos, succinatos, lactatos, oxalatos, tartratos y benzoatos.

30 Las sales se pueden formar también con bases. Tales sales incluyen las sales derivadas de las bases orgánicas o inorgánicas, por ejemplo las sales de los metales alcalinos, tales como las sales de magnesio o calcio y las sales de aminas orgánicas tales como las sales de morfolina, piperidina, dimetilamina o dietilamina.

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la materia y/o mediante los procedimientos siguientes.

35 Se deberá apreciar que, cuando se necesita un estereoisómero particular de fórmula (I), el procedimiento sintético descrito en la presente memoria se puede utilizar con la materia prima homoquiral adecuada y/o se pueden separar los isómeros de la mezcla utilizando los procedimientos de separación convencionales (p. eje. HPLC).

40 Los compuestos según la presente invención se pueden preparar mediante los procedimientos siguientes. En la descripción y las fórmulas siguientes los grupos $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, B$ y X son tal como se definió anteriormente, excepto que se indique de otro modo. Se deberá apreciar que los grupos funcionales, tales como amino, hidroxilo o carboxilo, presentes en los múltiples compuestos descritos a continuación y que se desea conservar, pueden necesitar encontrarse protegidos antes de que se inicie una reacción. En tales casos, la eliminación del grupo protector puede ser la etapa final en una reacción en particular. Los grupos protectores adecuados para dicha función resultarán evidentes para los expertos en la materia. Para los detalles específicos se puede consultar Greene *et al.*, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Wiley Interscience.

45 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante N-formilación de un compuesto de fórmula B-X- $(CH_2)_m-(CR^1R^2)_n-NHOR^8$ (II). Los compuestos de fórmula (II) en los que $m = 1, n = 1$ y $X = SO_2$ se pueden preparar mediante la adición de R^8ONH_2 a una sulfona vinílica de fórmula B- $SO_2-CHCR^1R^2$ (III). Esta reacción se puede realizar en un disolvente orgánico adecuado, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina. Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar mediante la condensación de una sulfona de fórmula B- SO_2-CH_3 (IV) con una cetona de fórmula R_1COR_2 (XII). Las condiciones adecuadas para esta reacción son una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un disolvente inerte tal como THF. Se conocen muchas sulfonas (IV) y cetonas (V), o se pueden preparar fácilmente mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

50 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar alternativamente mediante la N-oxidación de una amina de fórmula B-X- $(CH_2)_m(CR^1R^2)_nNH_2$ (VI) mediante un procedimiento de tres etapas que implica (i) la reacción de la amina libre con un aldehído para dar una imina adecuada, (ii) la reacción de la imina con un agente oxidante tal como ácido meta-cloroperbenzoico para dar la oxaziridina correspondiente y (iii) la ruptura de la oxaziridina con hidroxilamina para proporcionar la hidroxilamina diana de fórmula (II) [por ejemplo, ver: *Synthesis*, 1115 (1987)].

65 Las aminas de fórmula (VI) se pueden preparar mediante (cuando X es SO_2 y B está unido a X a través de nitrógeno) la reacción de B con un agente acilante de fórmula Z- $SO_2-(CH_2)_m(CR^1R^2)_nNHR^{11}$ (VII) o (cuando X es S y B está unido a X a través de carbono) mediante la reacción de un compuesto de sulfanilo de fórmula B-SH con un agente alquilante de fórmula Z- $(CH_2)_m(CR^1R^2)_nNHR^{11}$ (VIII), en el que R^{11} es un grupo adecuado protector de la amina

ES 2 277 424 T3

(véase Greene *et al.*, "Protecting Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience) que se puede eliminar después de dichas transformaciones. Los compuestos de fórmula (VII) a su vez se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VIII) mediante reacción con un compuesto de fórmula Q-SH, en el que Q es un grupo lábil adecuado tal como acetilo, seguido de la reacción con, por ejemplo, cloro y agua, con el fin de generar el compuesto de fórmula (VII) en el que Z es Cl.

Los compuestos de fórmula (VIII) se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de materiales comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, los compuestos (VIII) en los que $m = 1$ y $n = 1$ se pueden preparar a partir de aminoácidos de fórmula $\text{HO}_2\text{CCR}^1\text{R}^2\text{NHR}^{11}$ (IX) mediante una secuencia de dos etapas que implica (i) reducir un ácido a un alcohol primario de fórmula $\text{HOCH}_2\text{CR}^1\text{R}^2\text{NMR}^{11}$ (X) con un agente adecuado tal como un borano en un disolvente inerte y (ii) la conversión del alcohol primario a un grupo saliente, por ejemplo, mediante la reducción con metansulfonilcloruro en presencia de una base orgánica tal como trietilamina en un disolvente orgánico, para generar un compuesto de fórmula (VIII) en el que Z es metansulfonato. Los compuestos de (IX) son conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) o cualquier intermedio adecuado se pueden preparar también mediante la interconversión de compuestos de la misma fórmula. Así, por ejemplo, se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en el que R^1 es un grupo C_{1-6} alquilo mediante la hidrogenación (utilizando paladio en carbono en un disolvente adecuado, tal como un alcohol, p. ej. etanol) de un compuesto de fórmula (I) en el que R^1 es un grupo C_{2-6} alqueno.

De modo semejante, un compuesto de fórmula (I), (II), (VI), (VII) o cualquier otro intermedio adecuado, en el que $\text{X} = \text{SO}_2$ se puede preparar mediante el compuesto correspondiente en el que $\text{X} = \text{S}$, mediante oxidación con, por ejemplo, Oxone® en un disolvente adecuado, tal como metanol-agua.

Una mezcla cualquiera de productos finales o intermedios obtenidos se puede separar, mediante procedimientos conocidos, basados en las diferencias físico-químicas de los constituyentes, en los productos finales puros, por ejemplo mediante cromatografía, destilación, cristalización fraccionada o mediante la formación de sales de los mismos si es apropiado o posible dadas las circunstancias.

Los compuestos según la presente invención muestran actividades inhibitorias *in vitro* con respecto a las estromelinas, colagenasas y gelatinasas. Los compuestos según la presente invención también pueden mostrar inhibición *in vitro* de los eventos de desprendimiento de las membranas, que se conoce están mediados por las metaloproteinasas, por ejemplo, α -APP, ACE, TGF- α , TNF- α , ligando Fas, TNFR-I, TNFR-II, CD30, IL-6R, CD43, CD44, CD16-I, CD16-II, receptor del folato, CD23 o IL-1RII.

La actividad y selectividad de los compuestos se puede determinar mediante la utilización del ensayo apropiado de inhibición del enzima, por ejemplo, tal como se describe en los Ejemplos A-M de WO-A-9805635, mediante el ensayo de la inhibición del desprendimiento de CD23 descrito en PCR/GB98/03395, o mediante el ensayo de desprendimiento de TNF RI.

La potencia de los compuestos de fórmula general (I) en su acción como inhibidores de la producción de TNF RI se determina mediante el procedimiento siguiente. Se incuba una disolución 100 μM del inhibidor que se debe ensayar o las diluciones del mismo, a 37°C en una atmósfera de 5% CO_2 con células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Las PBMC se aíslan de "capas leucocitarias" mediante procedimientos estándar utilizando Ficoll. Se incuba durante 22 h a 37°C en una atmósfera de 5% CO_2 una disolución 100 μM del inhibidor que se debe ensayar o diluciones del mismo, con 1×10^6 PBMC/ml estimuladas con LPS. Se centrifugan las células y se ensaya el sobrenadante para determinar TNF RI utilizando un equipo de ELISA comercialmente disponible (R & D Systems). La actividad en presencia de 0,1 mM de inhibidor o diluciones del mismo se compara con la actividad de un control exento del inhibidor y se registran los resultados como la concentración de inhibidor que produce una inhibición del 50% en la producción de TNF RI.

La presente invención se refiere también a un procedimiento destinado al tratamiento de pacientes (que comprende asimismo humanos y/o mamíferos para la industria láctea, de carne o peletera o como animales de compañía) que sufren trastornos o enfermedades que se pueden atribuir a la estromelina tal como se describió anteriormente y más específicamente, a un procedimiento de tratamiento que implica la administración de un inhibidor de fórmula general (I) de las metaloproteinasas, como constituyente activo.

En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar entre otras cosas en el tratamiento de la osteoartritis y la artritis reumatoide y en las enfermedades y resultantes de la sobreexpresión de las metaloproteinasas de la matriz tales como las encontradas en determinadas líneas celulares de tumores metastáticos.

Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son de utilidad en la medicina humana o veterinaria ya que son activos como inhibidores del TNF y MMPs. En consecuencia, en otro aspecto la presente invención se refiere a:

un procedimiento de gestión (por lo que se refiere a tratamiento o profilaxis) de las enfermedades o trastornos mediados por TNF y/o MMP en los mamíferos, en particular en los seres humanos, procedimiento que comprende

administrar al mamífero una cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

5 un compuesto de fórmula (I) de utilización en medicina humana o veterinaria, particularmente en la gestión (por lo que se refiere a tratamiento o profilaxis) de las enfermedades y trastornos mediados por el TNF y/o MMP y

la utilización de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un agente destinado a la gestión (por lo que se refiere el tratamiento o profilaxis) de las enfermedades o trastornos mediados por el TNF y/o MMP.

10 las enfermedades o trastornos a los que se refiere anteriormente incluyen las enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades que implican la degradación de tejidos tales como la artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, neurodegeneración, enfermedad de Alzheimer, infarto, vasculitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, periodontitis, gingivitis y las implicadas en la degradación de los tejidos tales como la resorción ósea, hemorragia, coagulación, respuesta de fase aguda, caquexia y anorexia, infecciones agudas, infección VHI, fiebre, estados de choque, reacciones del huésped contra el injerto, trastornos dermatológicos, cicatrización de las heridas quirúrgicas, soriasis, dermatitis atópica, epidermolisis bullosa, crecimiento tumoral, angiogénesis e invasión por metástasis secundarias, enfermedades oftalmológicas, retinopatías, ulceración de la córnea, daño debido a la reperfusión, migrañas, meningitis, asma, rinitis, conjuntivitis alérgica, eczema, anafilaxis, restenosis, fallo cardíaco congestivo, endometriosis, aterosclerosis, endosclerosis y antitrombosis independiente de la aspirina.

25 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser de utilidad en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria de la pelvis (PID), degeneración macular relacionada con la edad y la resorción de hueso asociada al cáncer. Además, se pueden utilizar en el tratamiento de las enfermedades pulmonares, p.ej. las seleccionadas de entre fibrosis cística, síndrome de dificultad respiratoria adulto (ARDS), enfisema, bronquitis obliterante con neumonía organizante (BOOP), fibrosis pulmonar idiopática (PIF), daño alveolar difuso, granulomatosis de las células de Langerhan pulmonares, linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

30 En el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis y las enfermedades e indicaciones resultantes de la sobreexpresión de las metaloproteinasas de la matriz tales como las que se encuentran en ciertas líneas tumorales metastásicas u otras enfermedades mediadas por las metaloproteinasas de la matriz o el incremento en la producción de TNF, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar oralmente, tópicamente, parenteralmente, mediante inhalación de rociado o rectalmente en formas de dosis unitarias que contienen vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes y vehículos. El término parenteral tal como se utiliza en la presente memoria incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraintraestomacales o procedimientos de infusión. Además del tratamiento de los animales de sangre caliente tales como los ratones, ratas, caballos, vacas, ovejas, perros, gatos etc., los compuestos de la presente invención son efectivos en el tratamiento de los seres humanos.

40 Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para la utilización oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas blandas o duras, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a la utilización oral se pueden preparar según cualquiera de los procedimientos conocidos en la materia de la preparación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden comprender uno o más agentes seleccionados del grupo que comprende agentes edulcorantes, saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y comestibles. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, adecuados para la preparación de comprimidos. Tales excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granuladores y desintegradores, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes agregantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertas o estar recubiertas mediante procedimientos conocidos para retardar la desintegración y reabsorción en el tracto intestinal y administrar así una acción durante un período más largo. Por ejemplo, se puede utilizar un material de acción retardada tal como el monoestearato de glicerol o el gliceril diestearato. También pueden estar recubiertas mediante el procedimiento descrito en las patentes US n° 4.256.108 y n° 4.166.452 y n° 4.265.874, con el fin de formar pastillas terapéuticas osmóticas de liberación controlada.

60 Las formulaciones de uso oral se pueden presentar también como cápsulas de gelatina dura en las que se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se encuentra mezclado con agua o un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

65 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezclas con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes dispersantes tales como la carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; los agentes dispersantes o mojantes pueden ser un fosfátido natural por ejemplo la lecitina, productos de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena grande, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y exitol tales como un polioxietile-

no con esteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de exitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etil o n-propil, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más sabores y uno o más agentes edulcorantes, tales como sucrosa o sacarina.

5 Las suspensiones aceitosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en aceite vegetal, por ejemplo aceite de araquís o aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los mencionados anteriormente, y los agentes de sabor se pueden añadir
10 para proporcionar una preparación oral comestible. Tales composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y los gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el agente activo como una mezcla con un agente dispersante y mojante, agente suspendedor o
15 uno o más preservantes. Los dispersantes adecuados o agentes mojantes y agentes de suspensión se ejemplifican, por ejemplo, pueden estar asimismo presentes agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar también en forma de una emulsión aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquís o aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulgentes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de exitol, por ejemplo monooleato de sorbitano y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitano. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y sabores.

25 Los jarabes y elixires se pueden formular con gomas edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o glucosa. Tales formulaciones pueden contener también un demulgente, conservantes, sabores y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa estéril inyectable. Tal suspensión puede estar formulada de acuerdo con los conocimientos en la materia utilizando los agentes dispersantes o mojantes
30 y suspendedores adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación estéril inyectable puede comprender también en una disolución o suspensión estéril inyectable en un disolvente o diluyente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una disolución en 1,3-butano diol. Entre los vehículos aceptables y disolventes que se pueden utilizar se encuentran el agua, la disolución de Ringer y la disolución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se utilizan aceites fijos estériles como disolventes o medios de dispersión. Para tal fin se puede
35 utilizar cualquier aceite fijo suave que incluya mono- y diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico son de utilidad en la preparación de inyectables.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar también como supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por consiguiente se fundirá en el recto liberando el fármaco. Tales materiales son la manteca de coco y los polietilén glicoles.

Para la utilización tópica, se utilizan cremas, ungüentos, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de fórmula general (I). Para este fin, la aplicación tópica comprende lavados orales y gargarismos.

45 Los niveles de dosis comprendidos entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 140 mg por kg de peso corporal por día son de utilidad en el tratamiento de los trastornos indicados anteriormente (entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 7 g por paciente por día). Por ejemplo, se puede tratar efectivamente la inflamación mediante la administración de entre aproximadamente 0,01 y 50 mg del compuesto por kg de peso corporal por día
50 (aproximadamente entre 0,5 y 3,5 g por paciente por día).

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material de vehículo para producir una forma de dosis unitaria dependerá del huésped tratado y en particular del modo de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral en humanos puede comprender entre aproximadamente el 5 y el 95%
55 de la composición total. Las formas de dosis unitarias generalmente comprenderán entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel específico de dosis para cualquier paciente en particular dependerá de una multiplicidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico utilizado, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, tiempo de administración en la dieta, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la enfermedad particular que se trata.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Se aplican las siguientes abreviaciones: DMF se refiere a dimetilformamida; RT se refiere a temperatura ambiente; THF se refiere a tetrahidrofurano.

65

Ejemplos

Intermedio 1

5 *Ácido metansulfónico, 2S-ter-butoxicarbonilamino-3-metil-butil éster*

Se enfrió en hielo L-Boc-Valinol (5 g) en diclorometano (100 ml), y se añadió gota a gota trietilamina (3,8 ml) y metansulfonil cloruro (2,0 ml). La disolución enfriada se agitó durante 2 h, a continuación se limpió con agua y sal muera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título (6,2 g, 95%) como un sólido incoloro.

TLC R_f 0,75 (éter).

Intermedio 2

15

Ácido tioacético, S-(2S-ter-butoxicarbonilamino-3-metilbutil) éster

Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas una disolución del intermedio 1 (6,0 g) en dimetilformamida (50 ml) con tioacetato potásico (4,0 g). La suspensión espesa resultante se diluyó con agua, se extrajo con éter (2 x 100 ml) y se limpió el disolvente con agua, disolución acuosa de bicarbonato sódico y sal muera, a continuación se secó MgSO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título (5,2 g, 88%) como un sólido beige.

TLC R_f 0,43 (1:1 éter/hexanos).

25

Intermedio 3

Ter-butyl éster del ácido (1S-clorosulfonilmetil-2-etilpropil)carbámico

Se hizo burbujear gas de cloro a través de una disolución del intermedio 2 (2,0 g) en agua (50 ml) y diclorometano (50 ml) a 0°C durante 20 minutos, a continuación la suspensión se agitó vigorosamente durante 20 minutos. Se separaron las fases y la fase orgánica se limpió con agua de hielo y sal muera, a continuación se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título (2,20 g, 100%) como un sólido incoloro.

35

TLC R_f 0,35 (1:1 éter/hexanos).

Intermediario 4

Ter-butyl éster de {1S-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-sulfonilmetil]-2-metilpropil} ácido carbámico

40

Se agitó una suspensión de dihidrocloruro de 4-clorofenilpiperacina (2,0 g) y trietilamina (3,3 ml) en diclorometano (100 ml) durante 10 minutos, a continuación se enfrió en agua-hielo y se le añadió gota a gota el intermedio 3. La mezcla se agitó vigorosamente durante 3 horas, a continuación se limpió con agua, disolución saturada de bicarbonato sódico y sal muera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título (2,50 g, 73%) como un sólido cristalino incoloro.

45

TLC R_f 0,63 (éter).

Intermedio 5

50

1S-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-sulfonilmetil]-2-metilpropilamina

Se trató una disolución del intermedio 4 (2,50 g) en diclorometano (60 ml) con ácido trifluoroacético (30 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. A continuación, se evaporó la mezcla a sequedad y se azeotropó con diclorometano y hexanos. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y la disolución se limpió con éter. La capa acuosa se alcalinizó con 48% NaOH acuoso y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). El disolvente se limpió con sal muera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título (1,85 g, 95%) como un sólido incoloro.

55

TLC R_f 0,15 (éter).

60

Intermedio 6

{1S-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-sulfonilmetil]-2-metilpropil}-(4-metoxibencilideno)

65

Se agitó una disolución del intermedio 5 (1,8 g) y para-anisaldehído (1,2 ml) en metanol (100 ml) con carbonato sódico sólido (2 g) durante 18 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó y trituró

ES 2 277 424 T3

con acetato de etilo (200 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (2,50 g, 100%) como un aceite viscoso amarillo pálido.

TLC R_f 0,54 (éter/hexanos 1:2).

5

Intermedio 7

1-(4-clorofenil)-4-{2S-[3-(4-metoxifenil)oxaziridin-2-il]-3-metilbutan-1-sulfonyl}piperazina

10 Se secó una disolución de ácido meta-cloroperbenzoico (1,2 g) en diclorometano sobre sulfato de magnesio y a continuación se añadió gota a gota una disolución del intermediario 6 (2,5 g) en diclorometano seco a -10°C durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 2 horas, a continuación se limpió con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y sal muera, a continuación se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar el producto (2,50 g, 95%) como un aceite viscoso.

15

TLC R_f 0,34 (2:1, hexano/éter).

Intermedio 8

20 *N-{1S-[4-(4-clorofenil)piperazin-2-sulfonylmetil]-2-metilpropil}-hidroxilamina*

Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,0 g) a una disolución del intermediario 7 (2,5 g) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente. La disolución se agitó durante la noche, a continuación se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en agua y se limpió con éter (2 x 50 ml). La capa acuosa se alcalinizó con bicarbonato sódico sólido y a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se evaporó para dar la hidroxilamina cruda (1,2 g, 70%) que se utilizó sin más purificación.

25

TLC R_f 0,20 (EtOAc).

30 Ejemplo

N-{1S-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-sulfonylmetil]-2-metilpropil}-hidroxiformamida

35 Se agitó el intermedio 8 (1,2 g) en una mezcla de THF (50 ml), formato de etilo (2 ml) y trietialmina (1 ml) a reflujo durante 3 horas. Se evaporó el disolvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de desorción súbita de columna sobre gel de sílice, eluyendo con 5% metanol en diclorometano, para dar el compuesto del título (0,15 g, 11%) como un sólido incoloro.

40

TLC R_f 0,37 (5% MeOH/CH₂Cl₂).

MS 290 (MH⁺).

45

50

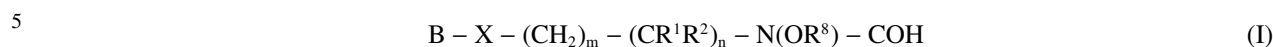
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I)



en la que

10 $m = 0-2$;

$n = 1-2$, siempre que cuando $m = 0$ entonces $n = 2$;

X es $S(O)_{0-2}$;

15 R^1 es H o un grupo (opcionalmente sustituido con R^7) seleccionado de entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, arilo, C_{1-6} alquil-arilo, heteroarilo, C_{1-6} alquil-heteroarilo, heterocicloalquilo, C_{1-6} alquil-heterocicloalquilo, cicloalquilo y C_{1-6} alquil-cicloalquilo; y

20 R^2 es H o C_{1-6} alquilo, siempre que $(CR^1R^2)_m$ no sea $(CH_2)_n$;

o CR^1R^2 es un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R^7 o un grupo (opcionalmente sustituido con R^7) seleccionado de entre C_{1-6} alquilo, arilo, C_{1-6} alquil-arilo, heteroarilo y C_{1-6} alquil-heteroarilo;

25 B es C_{1-6} alquil-arilo, C_{1-6} alquilo, cicloalquilo, C_{1-6} alquil-cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, C_{1-6} alquil-heteroarilo, heterocicloalquilo, C_{1-6} alquil-heterocicloalquilo, o heteroarilo, estando cualquiera de dichos grupos opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre R^3 , C_{1-6} alquil- R^3 , C_{2-6} alquenil- R^3 , arilo (opcionalmente sustituido con R^3), aril- C_{1-6} alquil- R^3 , C_{1-6} alquil-arilo (opcionalmente sustituido con R^3), C_{1-6} alquil-heteroarilo (opcionalmente sustituido con R^3), aril- C_{2-6} alquenil- R^5 , heteroarilo (opcionalmente sustituido con R^3), heteroaril- C_{1-6} alquil- R^3 , cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^3) o heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^3);

30 R^3 es C_{1-6} alquilo, halógeno, CN, NO_2 , $N(R^4)_2$, OR^4 , COR^4 , $C(=NOR^6)R^4$, CO_2R^8 , $CON(R^4)_2$, NR^4R^5 , $S(O)_{0-2}R^6$ o $SO_2N(R^4)_2$;

35 R^4 es H o un grupo seleccionado de entre C_{1-6} alquilo, arilo, C_{1-6} alquil-arilo, heteroarilo, C_{1-6} alquil-heteroarilo, cicloalquilo, C_{1-6} alquil-cicloalquilo, heterocicloalquilo y C_{1-6} alquil-heterocicloalquilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con R^6 , COR^6 , $SO_{0-2}R^6$, CO_2R^6 , OR^6 , $CONR^8R^6$, NR^8R^6 , halógeno, CN, $SO_2NR^8R^6$ o NO_2 y para cada caso de $N(R^4)_2$ los grupos R^4 son iguales o diferentes, o $N(R^4)_2$ es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R^6 , COR^6 , $SO_{0-2}R^6$, CO_2R^6 , OR^6 , $CONR^8R^6$, NR^8R^6 , halógeno, CN, $SO_2NR^8R^6$ o NO_2 ;

R^5 es COR^4 , $CON(R^4)_2$, CO_2R^6 o SO_2R^6 ;

R^6 es C_{1-6} alquilo, arilo, C_{1-6} alquil-arilo, heteroarilo o C_{1-6} alquil-heteroarilo;

45 R^7 es OR^4 , COR^4 , CO_2R^8 , $CON(R^4)_2$, NR^4R^5 , $S(O)_{0-2}R^6$, $SO_2N(R^4)_2$, halógeno, CN o cicloimidilo (opcionalmente sustituido con R^8); y

R^8 es H o C_{1-6} alquilo;

50 en la que el cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente benzofusionado en cualquiera de las posiciones disponibles;

55 en la que cualquier grupo amino está opcionalmente protegido mediante un grupo benciloxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo o acetilo, o se encuentra en forma de un grupo ftalimido;

o una sal, hidrato o N-óxido de la misma.

60 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 está opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquil-heteroarilo o C_{1-6} alquil-heterocicloalquilo; o CR^1R^2 forma dicho anillo opcionalmente sustituido.

65 3. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que B es un cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, estando cualquiera de dichos grupos opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre R^3 , arilo (opcionalmente sustituido con R^3) y heteroarilo (opcionalmente sustituido con R^3).

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B es una parte heterocíclica saturada opcionalmente sustituida, de entre 3 y 6 átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O, S y las versiones oxidadas de los mismos.

ES 2 277 424 T3

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B es azetidino, pirrolidino, tetrahydrofurano, piperidino, indolino o tetrahydroquinolino opcionalmente sustituidos.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ es OR⁴ o COR⁴.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ es arilo, C₁₋₆ alquil-arilo, heteroarilo o C₁₋₆ alquil-heteroarilo opcionalmente sustituidos.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁷ es CO₂R⁸, CON(R⁴)₂, NR⁴R⁵, S(O)₀₋₂R⁶, SO₂N(R⁴)₂ o cicloimidilo opcionalmente sustituido.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que X es SO o SO₂.

10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que X es SO₂.

11. Compuesto según la reivindicación 1, que es *N*-{1S-[4-(4-clorofenil)piperazin-2-sulfonilmetil]-2-metilpropil}-*N*-hidroxiformamida.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de un solo enantiómero o diastereoisómero.

13. Composición farmacéutica de utilización terapéutica, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y una diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, destinado a la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección asociada con las metaloproteinasas de la matriz o que está mediada por TNF α o los enzimas implicados en el desprendimiento de L-selectina, CD23, los receptores de TNF, los receptores de IL-1 o los receptores de IL-6.

15. Utilización según la reivindicación 14, en la que la afección está seleccionada de entre cáncer, inflamación y enfermedades inflamatorias, degeneración tisular, enfermedad periodontal, enfermedades oftalmológicas, trastornos dermatológicos, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragia, coagulación y respuesta de fase aguda, caquexia, anorexia, infección aguda, infección de HIV, estados de choque, reacción del huésped contra el injerto, enfermedades autoinmunes, daño de reperfusión, meningitis, migraña y antitrombosis independiente de la aspirina.

16. Utilización según la reivindicación 14, en la que la afección está seleccionada de entre crecimiento tumoral, angiogénesis, invasión y dispersión tumoral, metástasis, ascites maligno y efusión pleural maligna.

17. Utilización según la reivindicación 14, en la que la afección se selecciona de entre isquemia cerebral, enfermedad cardíaca isquémica, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, asma, esclerosis múltiple, neurodegeneración, Alzheimer, aterosclerosis, infarto, vasculitis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.

18. Utilización según la reivindicación 14, en la que la afección se selecciona de entre ulceración corneal, retinopatía y cicatrización de heridas quirúrgicas.

19. Utilización según la reivindicación 14, en la que la afección se selecciona de entre soriasis, dermatitis atópica, úlceras crónicas y epidermolisis bullosa.

20. Utilización según la reivindicación 14, en la que la afección se selecciona de entre periodontitis y gingivitis.

21. Utilización según la reivindicación 14, en la que la afección se selecciona de entre rinitis, conjuntivitis alérgica, eccema y anafilaxis.

22. Utilización según la reivindicación 14, en la que la afección se selecciona de entre restenosis, fallo cardíaco congestivo, endometriosis, aterosclerosis y endoesclerosis.

23. Utilización según la reivindicación 14, en la que la afección se selecciona de entre enfermedad inflamatoria de la pelvis (PID), degeneración macular asociada a la edad y resorción ósea inducida por el cáncer.

24. Utilización según la reivindicación 14, en la que la afección es la enfermedad pulmonar.

25. Utilización según la reivindicación 24, en la que la afección se selecciona de entre fibrosis cística, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), enfisema, bronquitis obliterante con neumonía organizante (BOOP), fibrosis pulmonar idiopática (PIF), daño alveolar difuso, granulomatosis de las células de Langerhans pulmonar, linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).