(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 359 508**

(51) Int. Cl.:
C07D 277/56 (2006.01)
C07D 233/90 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06718408 .5**
(96) Fecha de presentación : **13.01.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1844028**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2007**

(54) Título: **Moduladores del receptor de glucocorticoides, de la actividad AP-1 y/o NF-κB y sus usos.**

(30) Prioridad: **13.01.2005 US 643462 P**
12.01.2006 US 330748

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2011

(73) Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Route 206 and Province Line Road P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

(72) Inventor/es: **Yang, Bingwei Vera;**
Doweyko, Lidia M. y
Doweyko, Arthur M.

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 359 508 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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Moduladores del receptor de glucocorticoides, de la actividad AP-1 y/o NF-κB y sus usos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una clase de compuestos no esteroideos que son moduladores particularmente eficaces del receptor de glucocorticoides, de la actividad AP-1 y/o NF-κB y, por tanto, son útiles para tratar enfemedades, tales como la obesidad, la diabetes y las enfermedades asociadas con la inflamación y la inmunidad, y a un procedimiento para utilizar dichos compuestos para tratar estas y otras enfermedades relacionadas.

Antecedentes de la invención

Los factores de transcripción NF-κB y AP-1 están implicados en la regulación de la expresión de una serie de genes implicados en mediar en las respuestas inflamatorias e inmunológicas. El NF-κB regula la transcripción de genes, incluyendo TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6, moléculas de adhesión (tales como E-selectina) y quimioquinas (tales como Rantes), entre otros. El AP-1 regula la producción de las citoquinas TNF-α, IL-1, IL-2, así como de metaloproteasas de matriz. Las terapias con fármacos dirigidas a TNF-α, un gen cuya expresión es regulada por NF-κB y AP-1, han demostrado ser muy eficaces en varias enfermedades humanas inflamatorias, incluyendo la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. Por consiguiente, NF-κB y AP-1 desempeñan papeles clave en el inicio y la perpetuación de trastornos inflamatorios e inmunológicos. Véase, Baldwin, A.S., Journal of Clin. Investigation, 107, 3 (2001); Firestein, G.S., y Manning, A.M., Arthritis and Rheumatism, 42, 609 (1999); y Peltz, G., Curr. Opin. in Biotech., 8, 467 (1997).

Existen muchas moléculas de señalización (quinasas y fosfatasas) corriente arriba de AP-1 y NF-κB que son dianas potenciales de fármacos terapéuticos. La quinasa JNK desempeña un papel fundamental para regular la fosforilación y la posterior activación de c-jun, una de las subunidades que constituyen el complejo AP-1 (fos/c-jun). Los compuestos que inhiben la JNK han demostrado ser eficaces en modelos animales de enfermedades inflamatorias. Véase, Manning A.M. y Davis R.J., Nature Rev. Drug Disc., v. 2, 554 (2003). Una quinasa crítica para la activación de NF-κB es la quinasa IκB (IKK). Esta quinasa desempeña un papel clave en la fosforilación de IκB. Cuando IκB se fosforila, sufre una degradación que conduce a la liberación de NF-κB que puede translocarse al núcleo y activar la transcripción de los genes descritos anteriormente. Un inhibidor de IKK, BMS-345541, ha demostrado ser eficaz en modelos animales de enfermedad inflamatoria. Véase, Burke J.R., Curr. Opin. Drug Discov. Devel., septiembre, 6(5), 720-728 (2003).

Además de inhibir las cascadas de señalización implicadas en la activación de NF-κB y AP-1, el receptor de glucocorticoides ha demostrado inhibir la actividad de NF-κB y AP-1 a través de interacciones físicas directas. El receptor de glucocorticoides (GR) es un miembro de la familia de receptores de hormonas nucleares de los factores de transcripción, y un miembro de la familia de hormonas esteroides de los factores de transcripción. El marcaje por afinidad de la proteína del receptor de glucocorticoides permite la producción de anticuerpos contra el receptor que facilitan la clonación de receptores de glucocorticoides. Para resultados en seres humanos, véase, Weinberger, et al., Science. 228, 640-742, (1985); Weinberger, et al., Nature, 318, 670-672 (1986); y para resultados en ratas, véase, Miesfeld, R., Nature, 312, 779-781 (1985).

Los glucocorticoides que interaccionan con GR se han empleado durante más de 50 años para tratar enfermedades inflamatorias. Se ha demostrado claramente que los glucocorticoides ejercen su actividad antiinflamatoria mediante la inhibición por GR de los factores de transcripción NF-κB y AP-1. Esta inhibición se denomina transrepresión. Se ha descubierto que el principal mecanismo para la inhibición de estos factores de transcripción por GR se realiza a través de una interacción física directa. Esta interacción altera el complejo del factor de transcripción e inhibe la capacidad de NF-κB y AP-1 para estimular la transcripción. Véase, Jonat, C., et al., Cell, 62, 1189 (1990); Yang-Yen, H.F., et al., Cell, 62, 1205 (1990); Diamond, M.I. et al., Science, 249, 1266 (1990); y Caldenhoven, E. et al., Mol. Endocrinol., 9, 401 (1995). También se han propuesto otros mecanismos, tales como el secuestro de coactivadores por GR. Véase, Kamer Y., et al., Cell, 85, 403 (1996); y Chakravarti, D., et al., Nature, 383, 99 (1996).

Además de provocar una transrepresión, la interacción de un glucocorticoide con GR puede provocar que GR induzca la transcripción de ciertos genes. Esta inducción de la transcripción se denomina transactivación. La transactivación requiere la dimerización del GR y la unión a un elemento de respuesta de glucocorticoides (GRE).

Recientes estudios utilizando un ratón deficiente en la dimerización del GR transgénico que no puede unirse al ADN han demostrado que las actividades de transactivación (unión al ADN) de GR pueden separarse del efecto transrepresivo (no unión al ADN) del GR. Estos estudios también indican que muchos de los efectos secundarios de la terapia de glucocorticoides son debidos a la capacidad de OR para inducir la transcripción de diversos genes implicados en el metabolismo, mientras que la transrepresión, que no requiere unión a ADN, conduce a la supresión de la inflamación. Véase, Tuckermann, J. et al., Cell, 93, 531 (1998); y Reichardt, H.M., EMBO J., 20, 7168 (2001).

La solicitud PCT WO 2004/009017, publicada el 29 de enero, 2004, cedida al solicitante, describe compuestos de biciclooctano sustituidos útiles para tratar enfermedades, tales como la obesidad, la diabetes y las enfermedades asociadas a la inflamación o a la inmunidad.

Los compuestos que modulan la actividad AP-1 y/o NF-κB serían útiles, puesto que estos compuestos serían útiles para el tratamiento de trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunológicos, tales como la osteoartritis, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el asma, la enfermedad del intestino inflamatoria, el rechazo de transplantes y la enfermedad del injerto frente al hospedante.

Además, con respecto a la vía del receptor de glucocorticoides, se sabe que los glucocorticoides son potentes agentes antiinflamatorios, aunque su uso sistémico está limitado por sus efectos secundarios. Los compuestos que mantienen la eficacia antiinflamatoria de los glucocorticoides mientras que minimizan los efectos secundarios, tales como la diabetes, la osteoporosis y el glaucoma, serían muy beneficiosos para un gran número de pacientes con enfermedades inflamatorias.

Además, con respecto al GR, la técnica necesita compuestos que antagonicen la transactivación. Estos compuestos pueden ser útiles para tratar enfermedades metabólicas asociadas con mayores niveles de glucocorticoides, tales como diabetes, osteoporosis y glaucoma.

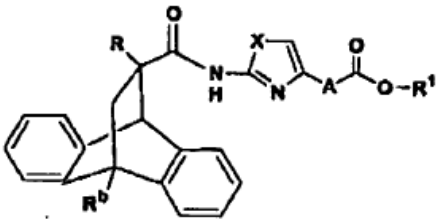
Además, con respecto al OR, la técnica necesita compuestos que provoquen la transactivación. Estos compuestos pueden ser útiles para tratar enfermedades metabólicas asociadas con una deficiencia en glucocorticoides. Estas enfermedades incluyen la enfermedad de Addison.

Además, son necesarios nuevos compuestos con mayor actividad, comparada con moduladores conocidos de la actividad GR, AP-1 y NF-κB. También resulta deseable y preferible descubrir compuestos con características ventajosas y mejoradas en una o más categorías, que pueden ser, pero no se limitan a los siguientes: (a) propiedades farmacéuticas; (b) requerimientos de dosificación; (c) factores que disminuyen las características de picos y senos de la concentración sanguínea; (d) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (e) factores que disminuyen la propensión a interacciones de fármaco-fármaco clínicas; (f) factores que disminuyen el potencial para efectos secundarios adversos; (g) factores que mejoran la viabilidad o los costes de fabricación; y (h) factores que conducen a unas características físicas deseables incluyendo, por ejemplo, un equilibrio deseable de propiedades hidrófilas y lipófilas.

Descripción de la invención

Se proporciona una clase de nuevos compuestos no esteroideos que es útil para tratar enfermedades asociadas con la modulación de la actividad del receptor de glucocorticoides, de AP-1 y/o de NF-κB, incluyendo la obesidad, la diabetes, las enfermedades inflamatorias e inmunológicas, y que tienen una estructura según la reivindicación 1. También se proporcionan composiciones farmacéuticas para su uso en procedimientos para tratar la obesidad, la diabetes, y las enfermedades asociadas con la inflamación y la inmunidad.

Según la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente estructura:



o su estereoisómero, o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

A es un enlace o metileno;

X es S;

R es H, CH_3, o C_2H_5;

R^1 se selecciona de alquilo y arilo; y

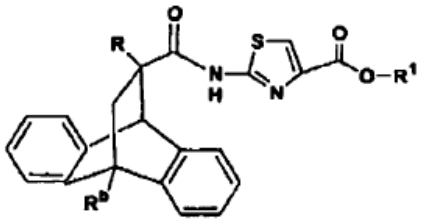
R^b es CN, NO_2, Cl, o Br.

Tanto si están o no listados específicamente, todos los compuestos preferidos (incluyendo los ejemplos de compuestos) descritos en la presente incluyen sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables. Los

compuestos preferidos incluyen los compuestos descritos en los párrafos numerados de 1-2, que aparecen a continuación.

1. Los compuestos según se definió anteriormente, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que R^1 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, y fenilo.

2. Los compuestos según se definió anteriormente, que tienen la estructura:



sus estereoisómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^1 es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o n-butilo.

Aspectos de las realizaciones preferidas descritas anteriormente, incluyendo las variables individuales (o grupos de variables), pueden reemplazar a aspectos relacionados de otras realizaciones para formar otras realizaciones preferidas de la presente invención.

En otra realización de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas útiles para tratar trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedades dermatológicas, enfermedades alérgicas, enfermedades oftálmicas, enfermedades respiratorias, enfermedades hematológicas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunológicas, diabetes, obesidad, y enfermedades neoplásicas, así como otros usos descritos en la presente, que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz (dependiendo del uso) de un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para su uso para tratar trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedades dermatológicas, enfermedades alérgicas, enfermedades oftálmicas, enfermedades respiratorias, enfermedades hematológicas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunológicas, diabetes, obesidad y enfermedades neoplásicas, es decir, una enfermedad asociada con el producto de la expresión de un gen cuya transcripción es estimulada o reprimida por receptores de glucocorticoides, o una enfermedad asociada con la transcripción inducida por AP-1 y/o NF-κB (en particular AP-1), o una enfermedad asociada con la expresión de genes dependientes de AP-1 y/o NF-κB (en particular AP-1), en la que la enfermedad está asociada con la expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o NF-κB (en particular AP-1), incluyendo trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunológicos según se describe en la presente a continuación.

Otra realización de la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para su uso para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con el producto de la expresión de un gen cuya transcripción es estimulada o reprimida por receptores de glucocorticoides, o un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con la transcripción inducida por AP-1 y/o NF-κB (en particular AP-1), o un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con la expresión de genes dependientes de AP-1 y/o NF-κB (en particular AP-1), en la que la enfermedad está asociada con la expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o NF-κB (en particular AP-1), tales como trastornos inflamatorios e inmunológicos, trastornos de cáncer y de tumores, tales como tumores sólidos, linfomas y leucemia, e infecciones fúngicas, tales como micosis fungoides.

La expresión “enfermedad asociada con la transactivación de GR”, tal como se emplea en la presente, se refiere a una enfermedad asociada con el producto de la transcripción de un gen cuya transcripción es transactivada por un GR. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a osteoporosis, diabetes, glaucoma, pérdida de músculo, hinchamiento facial, cambios en la personalidad, hipertensión, obesidad, depresión y SIDA, la afección de curación de heridas, insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria, y enfermedad de Addison.

Los términos “tratar” o “tratamiento”, en todas las formas gramaticales tal como se emplean en la presente se refieren a la prevención, la reducción o la mejora, la mitigación parcial o completa, o la curación de una enfermedad, trastorno o afección, en la que la prevención indica el tratamiento de una persona que está en riesgo de desarrollar dicha enfermedad, trastorno o afección.

La expresión “receptor de glucocorticoides” y el término “GR”, tal como se emplean en la presente, se refiere a un miembro de la familia de receptores de hormonas nucleares (“NHR”) de factores de transcripción que se unen a glucocorticoides y estimulan o reprimen la transcripción, o a GR-beta. Esta expresión y este término, tal como se emplean en la presente, se refieren a receptores de glucocorticoides procedentes de cualquier fuente incluyendo, pero sin limitarse a receptores de glucocorticoides humanos, según se describe en Weinberger, et al., Science, 228, pp. 640-742 (1985); y en Weinberger, et al., Nature, 318, pp. 670-672 (1986); receptores de glucocorticoides de rata, según se describe en Miesfeld, R., Nature, 312, pp. 779-781 (1985); receptores de glucocortoides de ratón, según se describe en Danielson, M., et al., EMBO J., 5, 2513; receptores de glucocorticoides de oveja, según se describe en Yang, K., et al., J. Mol. Endocrinol., 8, pp. 173-180 (1992); receptores de glucocortoides de tití, según se describe en Brandon, D.D., et al, J. Mol. Endocrinol., 7, pp. 89-96 (1991); y GR-beta humano, según se describe en Hollenberg, S.M., et al., Nature, 318, p. 635, 1985, Bamberger, C.M., et al., J. Clin Invest., 95, p. 2435 (1995).

La expresión “enfermedad o trastorno asociado con AP-1 y/o NF-κB”, tal como se emplea en la presente, se refiere a una enfermedad asociada con el producto de la expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o NF-κB. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunológicos, trastornos de cáncer y de tumores, tales como tumores sólidos, linfomas y leucemia, e infecciones fúngicas, tales como micosis fungoides.

La expresión “enfermedades o trastornos inflamatorios o inmunológicos” se emplea en la presente para incluir cualquier afección, enfermedad o trastorno que tiene un componente inflamatorio o inmunológico incluyendo, pero sin limitarse a cada una de las siguientes afecciones: rechazo de transplantes (por ejemplo, riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (por ejemplo, células de los islotes), médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel (tales como los empleados en el tratamiento de quemaduras), xenoinjertos de válvula cardíaca, enfermedad del suero, y enfermedad del injerto frente al hospedante, enfermedades autoinmunológicas, tales como artritis reumatoide, artritris psoriática, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I y de tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedad del intestino inflamatoria (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), pioderma gangrenoso, lupus (lupus eritematoso sistémico), miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis, eccema, seborrea, inflamación pulmonar, uveitis del ojo, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmunológica, síndrome de Behcet o de Sjorgen (boca/ojos secos), anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison (enfermedad autoinmunológica de las glándulas adrenales), insuficiencia adrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmunológica (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunológico), glomerulonefritis, escleroderma, morfea, liquen plano, vitíligo (despigmentación de la piel), alopecia areata, alopecia autoinmunológica, hipopituitarismo autoinmunológico, síndrome de Guillen-Barre, y alveolitis; enfermedades de hipersensibilidad mediadas por células T, incluyendo hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retrasado, dermatitis de contacto (incluyendo la debida a enfermedad de envenenamiento), urticaria, alergias de la piel, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía de sensibilidad al gluten (enfermedad celíaca); enfermedades inflamatorias, tales como osteoartritis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de Sezary y enfermedades vasculares que tienen un componente inflamatorio y/o proliferativo, tal como reestenosis, estenosis y arteriosclerosis. Las enfermedades o trastornos asociados con la inflamación o la inmunidad también incluyen, pero no se limitan a trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedad dermatológica, enfermedad alérgica, enfermedad oftálmica, enfermedad respiratoria, enfermedad hematológica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunológica, hiperplasia adrenal congénita, tiroiditis no supurante, hipercalcemia asociada con cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis no específica aguda, artritis gotosa aguda, osteoartritis postraumática, sinovitis de osteoartritis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis bullosa herpetiforme, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliante, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zoster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia de la tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmunológica), leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda infantil, enteritis regional, vasculitis autoinmunológica, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo de transplantes de órganos sólidos, sepsis. Los tratamientos preferidos incluyen el tratamiento del rechazo a transplantes, artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, asma, enfermedad del intestino inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y enfermedad pulmonar crónica.

Además, la presente invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para su uso para tratar una enfermedad asociada con la transcripción inducida por AP-1 y/o NF-κB (en particular la transcripción inducida por AP-1) induciendo la transrepresión de NHR de la transcripción inducida por AP-1 y/o NF-κB (en particular la transcripción inducida por AP-1), tratando con ello la enfermedad.

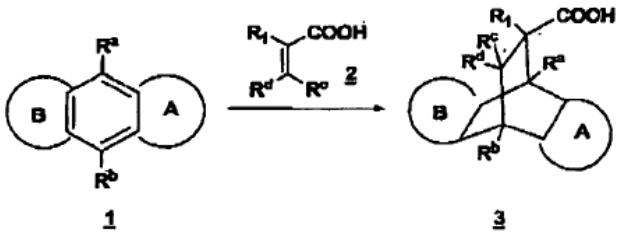
Otros agentes terapéuticos, tales como los descritos en la presente a continuación, pueden emplearse con los compuestos de la invención. Dichos otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes, de modo simultáneo o después de la administración del compuesto o compuestos de la presente invención.

En una realización concreta, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de los ejemplos de trastornos anteriormente mencionados, independientemente de su etiología, por ejemplo, para el tratamiento del rechazo a transplantes, la artritis reumatoide, la enfermedad del intestino inflamatoria, e infecciones víricas.

Procedimientos de síntesis

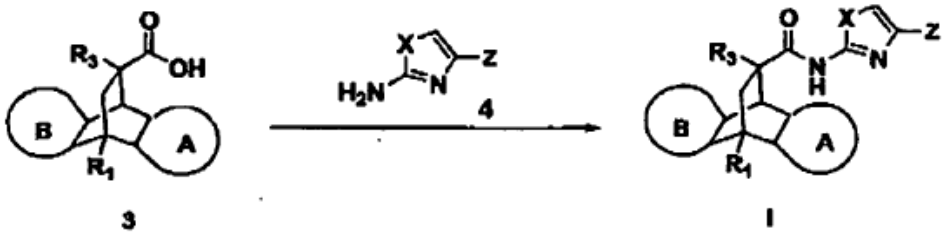
Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante muchos procedimientos disponibles para los expertos en la técnica de la química orgánica. A continuación se describen los esquemas sintéticos generales, según la presente invención, para preparar los compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que los expertos en la técnica pueden utilizar para preparar los compuestos descritos en la presente. Serán evidentes diferentes procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención para los expertos en la técnica. Además, las diversas etapas de las síntesis pueden realizarse en secuencias alternas para producir el compuesto o compuestos deseados. Se ofrecen ejemplos de compuestos de la presente invención preparados mediante los procedimientos descritos en los esquemas generales en las secciones de preparaciones y ejemplos indicadas a continuación.

ESQUEMA A



Los compuestos en los que A y B son cada uno anillos de fenilo condensados, y $R^{a,c,d}$ son H, se construyen mediante la cicloadición de un compuesto 1 con un compuesto insaturado 2 puro o en un disolvente apropiado, tal como xilenos, tolueno, nitrobenceno o benceno, a unas temperaturas que varían de la temperatura ambiente a 200 ºC, para formar el compuesto 3. Es sabido que la cicloadición puede verse facilitada por el uso de catalizadores, tales como cloruro de dietilaluminio, tetracloruro de titanio o eterato de dietilo de trifluoruro de boro. La cicloadición también puede realizarse a presiones mayores, como cuando las reacciones se realizan en recipientes sellados. La tecnología de microondas recientemente desarrollada puede aplicarse a la cicloadición para facilitar la formación del cicloaducto, en disolventes tales como nitrobenceno, tolueno, diclorobenceno y DMF a unas temperaturas que varían de 100 ºC a 250 ºC, durante 15 minutos a 120 minutos.

ESQUEMA B



en el que Z es -A-C(O)-O-R^1 descrito anteriormente.

Un compuesto 3 se hace reaccionar con una amina 4 mediante uno de los muchos procedimientos de amidación muy conocidos por los expertos en la técnica (tales como el tratamiento del compuesto de fórmula 3 en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, con hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, trietilamina y amino 4) para proporcionar un compuesto de la invención.

Definición de los términos y las expresiones

A menos que se indique lo contrario, la expresión “alquilo inferior” y los términos “alquilo” o “alq”, tal como se emplean en la presente, solos o como parte de otro grupo, incluyen hidrocarburos de cadena lineal y ramificada, que contienen de 1 a 20 carbonos, preferiblemente de 1 a 10 carbonos, más preferiblemente de 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, y pueden incluir opcionalmente un óxigeno o un nitrógeno en la cadena normal. Los ejemplos de

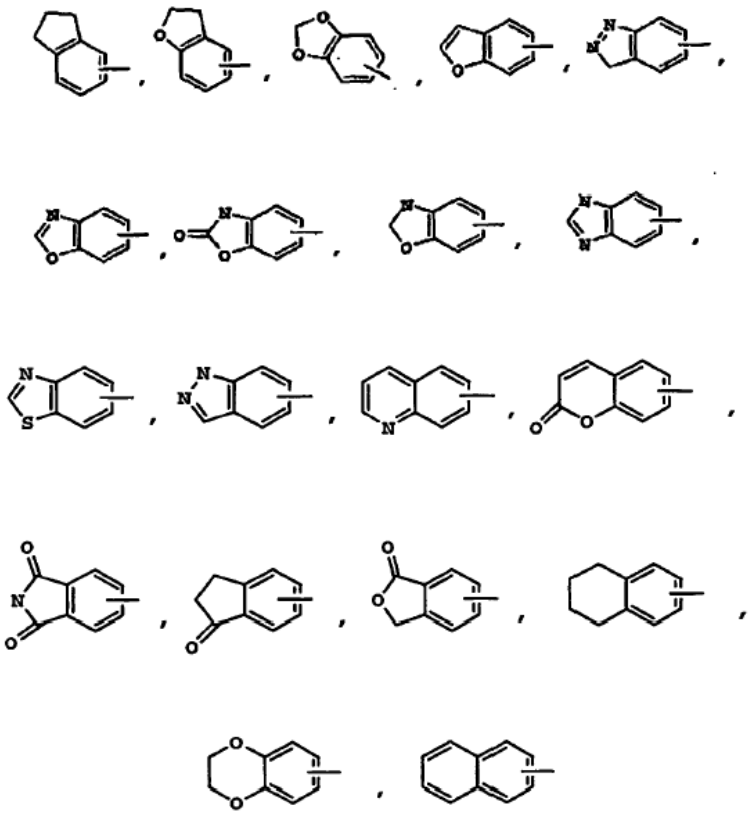
dichas cadenas incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, sus diversos isómeros de cadena ramificada, y similares, así como los grupos que incluyen de 1 a 4 sustituyentes, tales como halógeno (incluyendo F, Br, Cl o I), CF_3, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilaquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, hidroxi, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, HO-N=, cicloheteroalquilo, alquiloxicarbonilo, alcoxioximilo, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, hidroxialquilo(alquil)aminocarbonilo, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes para arilo.

Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo “C”, el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que un grupo concreto puede contener. El subíndice “0” se refiere a un enlace. Cuando se emplea el término “alquilo” junto con otro grupo, tal como en “arilalquilo”, la conjunción define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que el alquilo contendrá. Por ejemplo, “arilaquilo” o “(aril)alquilo” se refiere un grupo alquilo, según se definió anteriormente, en el que al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Además, la expresión aril(alquilo C_{0-4}) incluyen un alquilo inferior que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo directamente unido a otro grupo, es decir, aril(alquilo C_0).

El término “metileno” se refiere a $\{-CH_2-\}_n$, en el que n es 1.

La expresión “ion metálico” se refiere a iones de metales alcalinos, tales como sodio, potasio o litio, e iones de metales alcalinotérreos, tales como magnesio y calcio, así como cinc y aluminio.

A menos que se indique lo contrario, el término “arilo”, tal como se emplea en la presente, solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo (tal como fenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y puede incluir opcionalmente de uno a tres anillos adicionales condensados con un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tal como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo). Por consiguiente, el término “arilo” incluye, por ejemplo:



y puede estar opcionalmente sustituido a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de hidrógeno, halógeno, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenilo, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfinilo,

arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxi, nitro, ciano, amino, amino sustituido, en el que amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualquiera de los compuestos de arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonamidocarbonilo, carboxi, cicloalquilo, arilalcoxi, ariloxicarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilalquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxialquilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, N-hidroxialquil(N-alquil)aminocarbonilo, cicloheteroalquilaminocarbonilo, cicloheteroalquilalquilaminocarbonilo, N-aril(N-alquil)aminocarbonilo, N-arilalquil(N-cianoalquil)aminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil-, arilalquil- y arilcicloheteroalquilaminocarbonilo, N-dialquilaminoalquil(N-alquil o N-arilalquil)aminocarbonilo, N-heteroarilalquil(N-alquil)aminocarbonilo, N-arilalquil(N-arilalquil)aminocarbonilo, aminoalquiloxicarbonilo, cicloheteroalquilcarbonilo, N=N=N, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, heteroarilaminosulfonilo y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo indicados en la presente.

El término tautómero se refiere a compuestos de la invención y sus sales que pueden existir en su forma tautomérica, en la que los átomos de hidrógeno son transpuestos a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se redisponen. Debe entenderse que todas las formas tautómeras, en la medida en que existen, se incluyen dentro de la invención.

Los términos “sal” y “sales” farmacéuticamente aceptables se refieren a sales básicas formadas con bases inorgánicas y orgánicas. Dichas sales incluyen sales de amonio; sales de metales alcalinos, tales como sales de litio, sodio y potasio (que se prefieren); sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales con bases orgánicas, tales como sales de tipo amina (por ejemplo, sal de diciclohexilamina, benzatina, N-metil-D-glucamina, y sales de hidrabamina); y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares; e iones bipolares, las denominadas “sales internas”. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas, aunque también son útiles otras sales, por ejemplo para aislar o purificar el producto.

Los términos “sal” y “sales” farmacéuticamente aceptables también incluyen las sales de adición de ácidos. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido halohídrico, tal como HCl o HBr, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcancarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que no están sustituidos o que están sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos (por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos (alquilo o aril C_1-C_4)sulfónicos que no están sustituidos o que están sustituidos, por ejemplo con halógeno, por ejemplo ácido metansulfónico o ácido p-toluensulfónico.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, mezclados o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de sus átomos de carbono, incluyendo cualquiera de los sustituyentes R. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas o en sus mezclas. Los procedimientos para su preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, pueden separarse mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, procedimientos cromatográficos o cristalización fraccionaria.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma libre o en forma de solvato (por ejemplo, hidrato).

Combinaciones

Cuando se desee, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos, tales como inmunosupresores, agentes anticáncer, agentes antivíricos, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, antibióticos, agentes anti-hiperproliferación vascular, agentes antidepresivos, agentes hipolipidémicos o agentes de disminución de lípidos o agentes moduladores de lípidos, agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensores, inhibidores de la agregación de plaquetas y/o agentes antiosteoporosis, que pueden administrarse por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada o mediante inyección.

Los inmunosupresores que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de la invención incluyen ciclosporinas, por ejemplo ciclosporina A, micofenolato, interferón-beta, desoxiespergolina, FK-506 o Ant-IL-2.

Los agentes anticáncer que pueden emplearse opcionalmente en combinación con compuestos de la invención incluyen azatioprina, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, cisplatino, metotrexato, tiotepa, carboplatino y similares.

Los agentes antivíricos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidanocina, vidarabina y similares.

Los agentes antiinflamatorios que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de la invención incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), tales como ibuprofeno, inhibidores de cox-2, tales como celecoxib, rofecoxib, aspirina, naproxeno, cetoprofeno, diclofenaco sodio, indometacina, piroxicamo, esteroides, tales como prednisona, dexametasona, hidrocortisona, diacetato de triamcinolona, compuestos de oro, tales como tiomalato de sodio y oro, inhibidores de TNF-α, tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o sus derivados, infliximab (Remicade® Centocor, Inc.), CTLA-4Ig, LEA29Y, anticuerpos, tales como anti-ICAM-3, anti-receptor de IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y CD154 (también conocido como "gp39"), tales como anticuerpos específicos para CD40 y/o CD 154, proteínas de fusión, tales como etanercept, proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y/o CD154gp39 (por ejemplo, CD40Ig y CD8gp39), inhibidores, tales como inhibidores de la translocación nuclear, de la función NF-kappa B, tales como desoxiespergualina (DSG).

Los agentes antifúngicos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de la invención incluyen fluconazol, miconazol, anfotericina B, y similares.

Los antibióticos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de la invención incluyen penicilina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, vancomicina, minociclina, clindamicina o cefalexina.

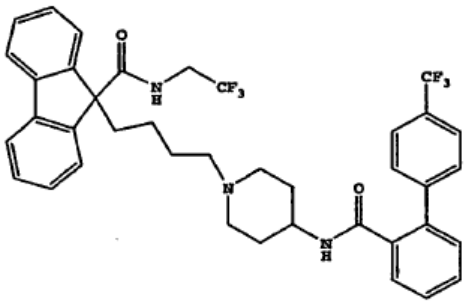
Los agentes anti-hiperproliferación vascular que pueden emplearse opcionalmente con los compuestos de la invención incluyen metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf).

El agente hipolipidémico o agente de disminución de lípidos o agentes moduladores de lípidos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de la invención pueden incluir 1, 2, 3 ó más inhibidores de MTP, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, derivados del ácido fíbrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipooxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador de Na^+ ileal/ácido biliar, sobrerreguladores de la actividad del receptor de LDL, secuestrantes del ácido biliar y/o ácido nicotínico y sus derivados.

Los inhibidores de MTP empleados en la presente incluyen inhibidores de MTP, descritos en la patente de EEUU nº 5.595.872, patente de EEUU nº 5.739.135, patente de EEUU nº 5.712.279, patente de EEUU nº 5.760.246. patente de EEUU nº 5.827.875, patente de EEUU nº 5.885.983, y solicitud de EEUU nº de serie 09/175.180, presentada el 20 de octubre, 1998, ahora patente de EEUU nº 5.962.440. Se prefieren cada uno de los inhibidores de MTP preferidos descritos en cada una de las anteriores patentes y solicitudes.

Los inhibidores de MTP más preferidos para ser empleados según la presente invención incluyen los inhibidores de MTP preferidos, tal como se indican en las patentes de EEUU nº 5.739.135 y 5.712.279, y en la patente de EEUU nº 5.706.246.

El inhibidor de MTP más preferido es la 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoren-9-carboxamida



El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la HMG CoA reductasa que incluye, pero no se limita a mevastatina y compuestos relacionados, tal como se describe en la patente de EEUU nº 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados, tal como se describe en la patente de EEUU nº 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados, tal como se describe en la patente de EEUU nº 4.346.227, simvastatina y compuestos

relacionados, tal como se describe en las patentes de EEUU nº 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que pueden emplearse en la presente incluyen, pero no se limitan a fluvastatina, descrita en la patente de EEUU nº 5.354.772, cerivastatina, descrita en las patentes de EEUU nº 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina, descrita en las patentes de EEUU nº 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, itavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)), descrita en la patente de EEUU nº 5,011,930, visastatina de Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522), descrita en la patente de EEUU nº 5.260.440, y compuestos de estatina relacionados, descritos en la patente de EEUU nº 5.753.675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, según se describe en la patente de EEUU nº 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona, según se describe en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-ilo sustituido)alquil)piran-2-onas y sus derivados, según se describe en la patente de EEUU nº 4.647.576, dicloroacetato de SC-45355 de Searle (un derivado de ácido pentandioico 3-sustituido), análogos de imidazol de la mevalonolactona, según se describe en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados del ácido 3-carboxi-2-hidroxipropanfosfónico, según se describe en la patente francesa nº 2.596.393, derivados de pirrol, furano y tiofeno 2,3-disustituidos, según se describe en la solicitud de patente europea nº 0221025, análogos de naftilo de la mevalonolactona, según se describe en la patente de EEUU nº 4.686.237, octahidronaftalenos, tales como los descritos en la patente de EEUU nº 4.499.289, análogos cetónicos de la mevinolina (lovastatina), según se describe en la solicitud de patente europea nº 0142146 A2, y derivados de quinolina y piridina, descritos en las patentes de EEUU nº 5.506.219 y 5.691.322.

Además, en el documento GB 2205837 se describen compuestos de ácido fosfínico útiles para inhibir la HMG CoA reductasa adecuados para su uso en la presente.

Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente incluyen, pero no se limitan a α-fosfonosulfonatos descritos en la patente de EEUU nº 5.712.396, los descritos en Biller et al., J. Med. Chem., vol. 31, nº 10, pp. 1869-1871 (1988), incluyendo (fosfinilmetil)fosfonatos de isoprenoides, así como otros inhibidores de la escualeno sintetasa conocidos, por ejemplo, según se describe en la patente de EEUU nº 4.871.721 y 4.924.024, y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente incluyen los pirofosfatos de terpenoides descritos por P. Ortiz de Montellano et al., J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el análogo A de la farnesil disfosfato y análogos de pirofosfato de preescualeno (PSQ-PP), según se describe en Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc., 98, 1291-1293 (1976), los fosfinilfosfonatos indicados en McClard, R.W. et al., J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5544 (1987), y los ciclopropanos indicados en Capson, T.L., tesis doctoral, Dept. Med. Quim. U de Utah, Resumen, Tabla de contenidos, pp. 16, 17, 40-43, 48-51, Sumario (junio, 1987).

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para su uso en la presente incluyen, pero no se limitan a derivados del ácido fíbrico, tales como fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y compuestos relacionados, según se describe en la patente de EEUU nº 3.674.836, prefiriéndose probucol y gemfibrozil, secuestrantes del ácido biliar, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®) y colestagel (Sankyo/Geltex), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277.082 y CL-283.546 (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico (niacina), acipimox, acifrano, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina), tales como los descritos en la patente de EEUU nº 4.759.923, amina cuaternaria del poli(cloruro de dialildimetilamonio) e ionenos, tales como los descritos en la patente de EEUU nº 4.027.009, y otros agentes de disminución del colesterol sérico conocidos.

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT, tal como se describe en Drugs of the Future, 24, 9-15 (1999) (avasimiba); "The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel), 137(1), 77-85 (1998); "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 6(1), 47-50 (1996); "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al., editor(es): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways, 173-198 (1995), editor: CRC, Boca Ratón, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al., Curr. Med. Chem., 1(3), 204-225 (1994); "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al., Chemtracts: Org. Chem., 8(6), 359-362 (1995); o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

El agente hipolipidémico puede ser un sobrerregulador de la actividad del receptor LD2, tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la absorción de colesterol, preferiblemente la ezetimiba de Schering-Plough (SCH58235) y SCH48461, así como los descritos en Atherosclerosis, 115, 45-63 (1995), y J. Med. Chem., 41, 973 (1998).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor del cotransportador de Na+ ileal/ácido biliar, tal como se describe en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

Los agentes moduladores de lípidos pueden ser un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (CETP), tales como CP 529.414 de Pfizer (documentos WO/0038722 y EP 818448) y SC-744 y SC-795 de Pharmacia.

El inhibidor de la ATP citrato liasa que puede emplearse en la combinación de la invención puede incluir, por ejemplo, los descritos en la patente de EEUU nº 5.447.954.

Los agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, itavastatina y visastatina, y ZD-4522.

Las cantidades y las dosificaciones empleadas serán las indicadas en the Physician's Desk Reference y/o en las patentes indicadas anteriormente.

Los compuestos de la invención se emplearán en una proporción en peso con respecto al agente hipolipidémico (si está presente) en el intervalo de aproximadamente 500:1 a aproximadamente 1:500, preferiblemente de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100.

La dosis administrada debe ajustarse con cuidado según la edad, el peso y el trastorno del paciente, así como de la vía de administración, la forma y el régimen de dosificación y el resultado deseado.

Las dosificaciones y las formulaciones para el agente hipolipidémicos serán como se describe en las diversas patentes y solicitudes analizadas anteriormente.

Las dosificaciones y las formulaciones para los otros agentes hipolipidémicos que se van a emplear, cuando sea pertinente, serán como se indica en la última edición de the Physician's Desk Reference.

Para la administración oral, puede obtenerse un resultado satisfactorio empleando el inhibidor de MTP en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, y preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, de una a cuatro veces diarias.

Una forma de dosificación oral preferida, tales como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de MTP en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 400 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 mg, de una a cuatro veces diarias.

Para la administración oral, puede obtenerse un resultado satisfactorio empleando un inhibidor de la HMG CoA reductasa, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastina, en dosificaciones empleadas como se indica en the Physician's Desk Reference, tales como en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2000 mg, y preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 200 mg.

El inhibidor de la escualeno sintetasa puede emplearse en dosificaciones en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, y preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de HMG CoA reductasa en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 80 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 mg.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la escualeno sintetasa en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg.

El agente hipolipidémico también puede ser un inhibidor de la lipooxigenasa, incluyendo un inhibidor de la 15-lipooxigenasa (15-LO), tal como derivados de benzimidazol, según se describe en el documento WO 97/12615,

inhibidores de 15-LO, según se describe en el documento WO 97/12613, isotiazolonas, según se describe en el documento WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO, según se describe en Sendobry et al., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology, 120, 1199-1206 (1997), y Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 5, 11-20 (1999).

Los compuestos de la invención y el agente hipolipidémico pueden emplearse juntos en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación orales separadas tomadas al mismo tiempo.

Las composiciones descritas anteriormente pueden administrarse en las formas de dosificación según se describió anteriormente, en una única dosis o en dosis divididas de una a cuatro veces diarias. Puede ser recomendable que un paciente comience con una combinación de dosis baja y aumentar gradualmente hasta una combinación de dosis alta.

El agente hipolipidémico preferido es pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina, así como niacina y/o colestagel.

El otro agente antidiabético que puede emplearse opcionalmente en combinación con el compuesto de la invención puede ser 1, 2, 3 o más agentes antidiabéticos o agentes antihiperglucémicos, incluyendo secretagogos de la insulina o sensibilizadores de la insulina, u otros agentes antidiabéticos que preferiblemente tengan un mecanismo de acción diferente de los compuestos de fórmula I de la invención, que pueden incluir biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de glucosidasa, agonistas de PPAR-γ, tales como tiazolidindionas, inhibidores de aP2, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP4), inhibidores de SGLT2 y/o meglitinidas, así como insulina y/o péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1).

El otro agente antidiabético puede ser un agente antihiperglucémico oral, preferiblemente una biguanida, tal como metformina o fenformina o sus sales, preferiblemente HCl de metformina.

Cuando el agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de la invención se emplearán en una proporción en peso con respecto a la biguanida en el intervalo de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 10:1, preferiblemente de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 5:1.

El otro agente antidiabético también puede ser preferiblemente una sulfonilurea, tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (descrita en la patente de EEUU nº 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otros agentes antihiperglucémicos que actúan sobre el canal dependiente de ATP de las células β, prefiriéndose gliburida y glipizida, que pueden administrarse en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación oral separadas.

Los compuestos de la invención se emplearán en una proporción en peso con respecto a la sulfonilurea en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 5:1.

El agente antidiabético oral también puede ser un inhibidor de glucosidasa, tal como acarbosa (descrita en la patente de EEUU nº 4.904.769) o miglitol (descrito en la patente de EEUU nº 4.639.436), que puede administrarse en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación oral separadas.

Los compuestos de la invención se emplearán en una proporción en peso con respecto al inhibidor de glucosidasa en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 10:1.

Los compuestos de la invención pueden emplearse en combinación con un agonista de PPAR-γ, tal como un agente antidiabético oral de tiazolidindiona u otro sensibilizador de la insulina (que tenga un efecto sensibilizador de la insulina en pacientes NIDDM), tales como troglitazona (Rezulin® de Warner-Lambert, descrito en la patente de EEUU nº 4.572.912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (descrito en la patente de EEUU nº 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Welcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-1 19702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi), preferiblemente rosiglitazona y pioglitazona.

Los compuestos de la invención se emplearán en una proporción en peso con respecto a la tiazolidindiona en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10:1.

La sulfonilurea y la tiazolidindiona en cantidades menores que aproximadamente 150 mg de agente antidiabético oral pueden incorporarse en un único comprimido con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención también pueden emplearse en combinación con un agente antihiperglucémico, tal como insulina o con el péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1), tal como GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (según se describe en la patente de EEUU nº 5.614.492 de Habener), así como AC2993 (Amylin) y LY-315902 (Lilly), que pueden administrarse mediante inyección, por vía intranasal, mediante inhalación o con dispositivos transdérmicos o bucales.

Cuando están presentes, la metformina, las sulfonilureas, tales como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida, y los inhibidores de glucosidasa acarbosa o miglitol o insulina (injectable, pulmonar, bucal, u oral) pueden emplearse en las formulaciones según se describió anteriormente, y en cantidades y dosificaciones indicadas en the Physician's Desk Reference (PDR).

Cuando está presente, la metformina o su sal puede emplearse en cantidades en el intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 2000 mg diarios, que pueden administrarse en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces diarias.

Cuando está presente, el agente antidiabético de tiazolidindiona puede emplearse en cantidades en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2000 mg/día, que pueden administrarse en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces diarias.

Cuando está presente, la insulina puede emplearse en formulaciones, cantidades y dosificación según se indica en the Physician's Desk Reference.

Cuando están presentes los péptidos GLP-1, pueden administrarse en formulaciones bucales orales, mediante administración nasal o parenteral, según se describe en las patentes de EEUU nº 5.346.701 (TheraTech), 5.614.492 y 5.631.224.

El otro agente antidiabético también puede ser un agonista dual de PPAR-α/γ, tal como AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), así como los descritos en Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Patty Rats", Diabetes, 47, 1841-1847 (1998).

El agente antidiabético también puede ser un inhibidor de SGLT2, tal como los descritos en la solicitud de EEUU nº de serie 09/679.027, presentada el 4 de octubre, 2000, empleando las dosificaciones indicadas en ella. Se prefieren los compuestos denominados según se indica en la anterior solicitud.

El agente antidiabético puede ser un inhibidor de aP2, tal como los descritos en la solicitud de EEUU nº de serie 09/391.053, presentada el 7 de septiembre, 1999, y en la solicitud de EEUU nº de serie 09/519.079, presentada el 6 de marzo, 2000, empleando las dosificaciones indicadas en ellas. Se prefieren los compuestos denominados según se indica en la anterior solicitud.

El agente antidiabético puede ser un inhibidor de DP4, tal como los descritos en la solicitud de EEUU nº de serie 09/788.173, presentada el 16 de febrero, 2001, los documentos WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) (preferido), según se describe en Hughes et al., Biochemistry, 38(36),11597-11603, (1999), TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (descrito en Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8, 1537-1540 (1998)), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas, según se describe en Ashworth et al., Bioorg. & Med Chem. Lett., vol. 6, nº 22, pp. 1163-1166 y 2745-2748 (1996), empleando las dosificaciones indicadas en las anteriores referencias.

La meglitinida que puede emplearse opcionalmente en combinación con el compuesto de la invención puede ser repaglinida, nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei), siendo preferida la repaglinida.

El compuesto de la invención se empleará en una proporción en peso con respecto a la meglitinida, el agonista de PPAR-γ, el agonista dual de PPAR-α/γ, el inhibidor de aP2, el inhibidor de DP4 o el inhibidor de SGLT2 en un intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10:1.

El otro tipo de agente terapéutico que puede emplearse opcionalmente con un compuesto de la invención puede ser 1, 2, 3 ó más de un agente antiobesidad, incluyendo un agonista beta-3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina), un inhibidor de aP2, un agonista del receptor tiroideo y/o un agente anoréctico.

El agonista beta-3 adrenérgico que puede emplearse opcionalmente con un compuesto de la invenión puede ser AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta-3 conocidos, según se

describe en las patentes de EEUU nº 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, siendo preferidos AJ9677, L750.355 y CP331648.

El inhibidor de lipasas que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de la invención puede ser orlistat o ATL-962 (Alizyme), prefiriéndose el orlistat.

El inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina) que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de la invención puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axoquina (Regeneron), siendo preferidos la sibutramina y el topiramato.

El agonista del receptor tiroideo que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de la invención puede ser un ligando del receptor tiroideo según se describe en los documentos WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio), WO20000390 (KamBio, en particular en el documento de prioridad GB98/28442), y la solicitud de EEUU provisional 60/183.223, presentada el 17 de febrero, 2000, siendo preferidos los compuestos de las solicitudes de KaroBio y de la anterior solicitud de EEUU provisional.

El agente anoréctico que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de la invención puede ser dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, siendo preferida la dexanfetamina.

Los diversos agentes antiobesidad descritos anteriormente pueden emplearse en la misma forma de dosificación con el compuesto de la invención o en diferentes formas de dosificación, en dosificaciones y regímenes que son conocidos en general en la técnica o en PDR.

Los agentes antihipertensores que pueden emplearse en combinación con el compuesto de la invención incluyen inhibidores de ACE, antagonistas del receptor II de angiotensina, inhibidores de NEP/ACE, así como bloqueantes del canal de calcio, bloqueantes β-adrenérgicos y otros tipos de agentes antihipertensores, incluyendo diuréticos.

El inhibidor de la enzima conversora de angiotensina que puede emplearse en la presente incluye los que contienen un resto mercapto (-S-), tal como derivados de prolina sustituida, tal como cualquiera de los descritos en la patente de EEUU nº 4.046.889 de Ondetti et al., mencionada anteriormente, prefiriéndose el captopril, es decir, 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, y los derivados de mercaptoacilo de prolinas sustituidas, tales como cualquiera de los descritos en la patente de EEUU nº 4.316.906, siendo preferido el zofenopril.

Otros ejemplos de inhibidores de ACE que contienen mercapto que pueden emplearse en la presente incluyen rentiapril (fentiapril, Santen), descrito en Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 10:131 (1983), así como pivopril e YS980.

Otros ejemplos de inhibidores de la enzima conversora de angiotensina que pueden emplearse en la presente incluyen cualquiera de los descritos en la patente de EEUU nº 4.374.829 mencionada anteriormente, siendo preferida la N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)-L-alanil-L-prolina, es decir, enalapril, cualquiera de los ácidos o sales de amino o imino sustituidos con fosfonato descritos en la patente de EEUU nº 4.452.790, siendo preferida la (S)-1-[6-amino-2-[[hidroxi-(4-fenilbutil)fosfinil]oxi]-1-oxohexil]-L-prolina (o ceronapzil), las fosfinilalcanoilprolinas descritas en la patente de EEUU nº 4.168.267 mencionada anteriormente, siendo preferido el fosinopril, cualquiera de las prolinas sustituidas con fosfinilalcanoílo descritas en la patente de EEUU nº 4.337.201, y los fosfonamidatos descritos en la patente de EEUU nº 4.432.971 analizada anteriormente.

Otros ejemplos de inhibidores de ACE que pueden emplearse en la presente incluyen BRL 36.378 de Beecham, según se describe en las solicitudes de patente europea nº 80822 y 60668; MC-838 de Chugai, descrito en C.A. 102:72588v, y en Jap. J. Pharmacol., 40:373 (1986); CGS 14824 de Ciba-Geigy (HCl del ácido 3-([1-etoxicarbonil-3-fenil-(1S)-propil]amino)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1-(3S)-benzazepin-1-acético) descrito en la patente del Reino Unido nº 2103614 y CGS16.617 (ácido 3-(S)-[[(1S)-5-amino-1-carboxipentil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-etanoico) descrito en la patente de EEUU nº 4.473.575; cetapril (alacepril, Dainippon) descrito en Eur. Therap. Res., 39:671 (1986); 40:543 (1986); ramipril (Hoechsst) descrito en la patente europea nº 79-022, y en Curr. Ther. Res., 40:74 (1986); Ru 44570 (Hoechst) descrito en Arzneimittelforschung, 34:1254 (1985); citazapril (Hoffman-LaRoche) descrito en J. Cardiovasc. Pharmacol., 9:39 (1987); R 31-2201 (Hoffman-LaRoche) descrito en FEBS Lett., 165:201 (1984); lisinopril (Merck), indalapril (delapril) descrito en la patente de EEUU nº 4.385.051; indolapril (Schering) descrito en J. Cardiovasc. Pharmacol., 5:643, 655 (1983); espirapril (Schering) descrito en Acta. Pharmacol. Toxicol., 59 (sup. 5):173 (1986); perindopril (Servier) descrito en Eur. J. Clin. Pharmacol., 31:519 (1987); quinapril (Warner-Lambert) descrito en la patente de EEUU nº 4.344.949 y CI925 (Warner-Lambert) (HCl del ácido [3S-[2[R(*)R(*)]]-3R(*)]-2-[2-[[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-3-isoquinolincarboxílico) descrito en Pharmacologist, 26:243, 266 (1984); WY-44221 (Wyeth) descrito en J. Med. Chem., 26:394 (1983).

Los inhibidores de ACE preferidos son captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril y moexipril.

En la presente también pueden emplearse inhibidores de NEP/ACE, porque poseen actividad inhibidora de la endopentidasa neutra (NEP) y actividad inhibidora de la enzima conversora de angiotensina (ACE). Los ejemplos de inhibidores de NEP/ACE adecuados para su uso en la presente incluyen los descritos en las patentes de EEUU nº 5.362.727, 5.366.973, 5.225.401, 4.722.810, 5.223.516, 4.749.688, la patente de EEUU nº 5.552.397, la patente de EEUU nº 5.504.080, la patente de EEUU nº 5.612.359, la patente de EEUU nº 5.525.723, la solicitud de patente europea 0599.444, 0481.522, 0599.444, 0595.610, la solicitud de patente europea 0534363A2, los documentos 534.396 y 534.492, y la solicitud de patente europea 0629627A2.

Se prefieren los inhibidores de NEP/ACE y sus dosificaciones que se indican como preferidos en las anteriores patentes/solicitudes; los más preferidos son omapatrilat, BMS 189.921 (ácido [S-(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepin-1-acético (gemopatrilat)) y CGS 30440.

El antagonista del receptor de angiotensina II (también denominado en la presente antagonista de angiotensina II o antagonista de AII) adecuado para su uso en la presente incluyen, pero no se limita a irbesartano, losartano, valsartano, candesartano, telmisartano, tasosartano o eprosartano, siendo preferidos irbesartano, losartano o valsartano.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de ACE o el antagonista de AII en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 150 mg.

Para la administración parenteral, el inhibidor de ACE, el antagonista de angiotensina II o el inhibidor de NEP/ACE se empleará en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,005 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, y preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg.

Cuando un fármaco se va a administrar por vía intravenosa, se formulará en vehículos convencionales, tales como agua destilada, disolución salina, disolución de Ringer u otros vehículos convencionales.

Se apreciará que las dosificaciones preferidas del inhibidor de ACE y los antagonistas de AII, así como otros antihipertensores descritos en la presente serán como se indica en la última edición de the Physician's Desk Reference (PDR).

Otros ejemplos de agentes antihipertensores preferidos adecuados para su uso en la presente incluyen omapatrilato (Vanlev®), besilato de amlodipina (Norvasc®), HCl de prazosina (Minipresa®), verapamilo, nifedipina, nadolol, diltiazem, folodipina, nisoldipina, isradipina, nicardipina, atenolol, carvedilol, sotalol, terazosina, doxazosina, propranolol, y HCl de clonidina (Catapres®).

Los diuréticos que pueden emplearse en combinación con los compuestos de fórmula I incluyen hidroclorotiazida, torasemida, furosemida, espironolactono, e indapamida.

Los agentes antiplaquetas que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la invención incluyen aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, abciximab, tirofibano, eptifibatida, anagrelida, e ifetrobano, siendo preferidos clopidogrel y aspirina.

Los fármacos antiplaquetas pueden emplearse en cantidades como se indica en PDR. El ifetrobano puede emplearse en cantidades como se indica en la patente de EEUU nº 5.100.889.

Los agentes antiosteoporosis adecuados para su uso en la presente en combinación con los compuestos de la invención incluyen la hormona paratiroidea o bisfosfonatos, tales como MK-217 (alendronato) (Fosamax®).

Las dosificaciones empleadas para los anteriores fármacos serán como se indica en the Physician's Desk Reference.

Formulaciones farmacéuticas

La composición farmacéutica de la invención incluye un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que puede administrarse al sujeto, junto con un compuesto de la presente invención, y que no destruya su actividad farmacológica. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a los siguientes: intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lectina, sistemas de administración de fármacos autoemulgentes ("SBDDS"), tales como d-(succinato de tocoferol polietilenglicol 1000), tensioactivos utilizados en las formas de dosificación farmacéuticas, tales como Tween u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humana, sustancias tamponantes, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados,

agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, bifosfato de disodio, bifosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina anhidra. También pueden utilizarse ciclodextrinas, tales como α-, β- y γ-ciclodextrina, o derivados químicamente modificados, tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil-β-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, para potenciar la administración de los moduladores de la presente invención.

Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos según se describe a continuación, y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado a la vía de administración deseada (por ejemplo, excipientes, ligantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) según técnicas tales como las conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como suspensiones o disoluciones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, tal como mediante un pulverizado para inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o ungüento; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o una liberación extendida. La liberación inmediata o la liberación extendida puede lograrse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que incluyan los compuestos de la invención o, en particular en el caso de la liberación extendida, mediante el uso de dispositivos, tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los compuestos de la invención también pueden administrarse con liposomas.

Los ejemplos de composiciones para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir carga, ácido algínico o alginato de sodio como agente suspensor, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y agentes edulcorantes o aromatizantes, tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes ligantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes, tales como los conocidos en la técnica. Los presentes compuestos también pueden administrarse a través de la cavidad oral mediante una administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, los comprimidos prensados o los comprimidos liofilizados son ejemplos de formas que pueden utilizarse. Los ejemplos de composiciones incluyen las que formulan el compuesto o los compuestos de la invención con diluyentes de disolución rápida, tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se incluyen en estas formulaciones excipientes de alto peso molecular, tales como celulosa (Avicel) o polietilenglicoles (PEG). Estas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión mucósica, tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez), y agentes que controlan la liberación, tal como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También pueden añadirse lubricantes, deslizantes, aromas, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Los ejemplos de composiciones para la administración mediante inhalación o aerosol nasal incluyen disoluciones en disolución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes, tales como los conocidos en la técnica.

Los ejemplos de composiciones para la administración parenteral incluyen disoluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butandiol, agua, disolución de Ringer, una disolución de cloruro de sodio isotónica, u otros agentes suspensores y humectantes o dispersantes adecuados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico. El término “parenteral”, tal como se utiliza en la presente, incluye técnicas de infusión o de inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Los ejemplos de composiciones para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como mantequilla de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperatura normal pero que se licúan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Los ejemplos de composiciones para la administración tópica incluyen un vehículo tópico, tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por los expertos en la técnica e incluye ejemplos de cantidades de dosificación para un ser humano adulto de aproximadamente 0,1 a 500 mg/kg de peso corporal de compuesto activo diarios, o entre 5 y 2000 mg diarios que pueden administrarse en una única dosis o en forma de dosis divididas individuales, tales como de 1 a 5 veces diarias. Se entenderá que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier sujeto concreto puede variarse y dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de dicho compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, la vía y el momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad del trastorno concreto. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferiblemente especies de mamífero, tales como seres humanos, y animales domésticos, tales como perros, gatos y similares.

Una cápsula típica para la administración oral contiene compuestos de la invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina nº 1.

Una preparación inyectable típica se produce colocando de modo aséptico 250 mg de compuestos de la invención en un vial, liofilizando de modo aséptico y sellando. Para su uso, los contenidos del vial se mezclan con 2 ml de disolución salina fisiológica para producir una preparación inyectable.

Los compuestos de la invención son moduladores del receptor de glucocorticoides como se demuestra por su capacidad para unirse a receptores de glucocorticoides en ensayos de unión de GR, o mediante su capacidad para inhibir la actividad AP-1 según se indica en ensayos de transrepresión celular, y no provocan o provocan una mínima transactivación según se indica en ensayos de transcripción celulares.

Los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos descritos en los ejemplos de la presente, se han ensayado en al menos uno de los ensayos descritos a continuación y tienen actividad de inhibición del receptor de glucocorticoides (GR)/dexametasona (Dex) (>25% a 10 μM, preferiblemente >95% a 10 μM) y/o actividad de inhibición de AP-1 (EC_{50} menor que 15 μM).

Se describen ensayos idénticos y/o similares en la solicitud de patente de EEUU en tramitación junto con la presente nº 10/621.807, presentada el 18 de julio, 2002.

Ensayo de unión a GR (Dex)

Para medir la unión de los compuestos al sitio I sobre el receptor de glucocorticoides se empleó un kit disponible en el mercado (kit de ensayo de competidor del receptor de glucocorticoides, Panvera Col, Madison, WI). Brevemente, un lisado celular que contenía el receptor de glucocorticoides de longitud completa humano expresado de modo recombinante se mezcló con un glucocorticoide marcado con fluorescencia (FITC-dexametasona 4 nM) más o menos la molécula de ensayo. Después de una hora a temperatura ambiente, la polarización de fluorescencia (FP) de las muestras se midió. La FP de una mezcla del receptor, una sonda fluorescente (es decir, FITC-dexametasona) y dexametasona 1 mM representa la fluorescencia de fondo o inhibición del 100%, mientras que la FP de la mezcla sin dexametasona se considera unión del 100%. El porcentaje de inhibición de las moléculas de ensayo entonces se comparó con la muestra con dexametasona 1 mM y se expresó como el porcentaje de actividad de unión relativa, siendo la dexametasona 100% y la no inhibición 0%. Las moléculas de ensayo se analizaron en el intervalo de concentración de 0,1 nM a 40 μM.

Se realizaron ensayos de unión al sitio I para cualquier NHR ("Nuclear Hormone Receptor", receptor hormonal nuclear) de manera similar al anterior. Se empleó un lisado celular o NHR purificado apropiado como fuente del NHR. La sonda fluorescente y el competidor no marcado son apropiados para el NHR específico, es decir, son ligandos para el NHR específico.

Ensayo de transrepresión celular

Para medir la capacidad de las moléculas de ensayo para inhibir la actividad transcripcional inducida por AP-1 se utilizó una célula A549 que se transfectó de modo estable con un plásmido que contenía 7 x sitos de unión a ADN de AP-1 (plásmido pAP-1-Luc, Stratagene Co., La Jolla, CA), seguido del gen para la luciferasa. Las células se activaron con 10 ng/ml de ácido forbolmirístico (PMA) más o menos las moléculas de ensayo durante 7 horas. Después de 7 horas se añadió un reactivo de luciferasa para medir la actividad enzimática de la luciferasa en la célula. Después de una incubación de 10 minutos del reactivo de luciferasa con las células se midió la luminiscencia en un contador de luminiscencia TopCount. Se calculó la represión de la actividad AP-1 como el porcentaje de disminución en la señal inducida solo por PMA. Se analizaron las moléculas de ensayo en el intervalo de concentración de 0,1 nM a 40 μM. Se determinaron las EC_{50} utilizando procedimientos de ajuste de curvas convencionales, tales como el ajuste Excel (Microsoft Co.). Una EC_{50} es la concentración de la molécula de ensayo

en la que se produce una represión del 50% de la inhibición máxima de la transcripción, es decir, una reducción del 50% de la actividad AP-1.

También pueden utilizarse otros indicadores y líneas celulares en un ensayo de transrepresión celular. Se realiza un ensayo similar en el que se mide la actividad NF-κB. Se emplea un plásmido que contenía sitios de unión a ADN de NF-κB, tal como pNF-kB-Luc (Stratagene, La Jolla, CA) y se utiliza PMA u otro estímulo, tal como TNF-α o lipopolisacáridos, para activar la vía de NF-κB. Pueden emplearse unos ensayos de NF-κB similares a los descritos en Yamamoto K., et al., J. Biol. Chem., diciembre 29; 270(52):31315-31320 (1995).

Los ensayos de transrepresión celular descritos anteriormente pueden utilizarse para medir la transrepresión por cualquier NHR. Los expertos en la técnica entenderán que los ensayos pueden requerir la adición de componentes, tales como un estímulo (por ejemplo, PMA, lipopolisacáridos, TNF-α, etc.) que induzcan una transcripción mediada por AP-1 o NF-κB. Además, la transrepresión mediada por AR puede ser medida por el ensayo descrito en Palvimo J.J., et al., J. Biol. Chem., septiembre 27; 271(39):24151-24156 (1996), y la transrepresión mediada por PR puede medirse mediante el ensayo descrito en Kalkhoven E., et al., J. Biol. Chem., marzo 15; 271(11):6217-6224 (1996).

Abreviaturas

Se emplearon las siguientes abreviaturas en las siguientes preparaciones y ejemplos:

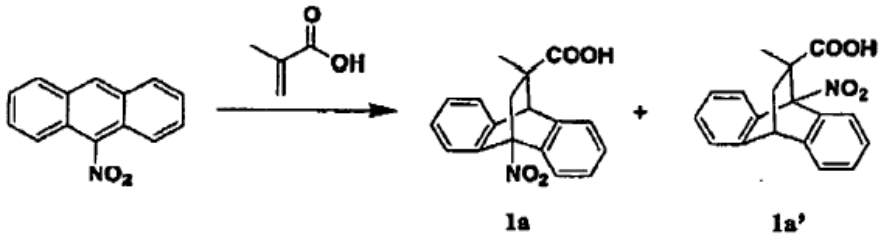
Ph = fenilo
Bn = bencilo
t-Bu = butilo terciario
Me = metilo
Et = etilio
TMS = trimetilsililo
$TMSN_3$ = trimetilsilil azida
TBS = terc-butildimetilsililo
FMOC = fluorenilmetoxicarbonilo
Boc = terc-butoxicarbonilo
Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo
THF = tetrahidrofurano
Et_2O = éter dietílico
hex = hexanos
EtOAc = acetato de etilo
DMF = dimetilformamida
MeOH = metanol
EtOH = etanol
i-PrOH = isopropanol
DMSO = dimetil sulfóxido
DME = 1,2-dimetoxietano
DCE = 1,2-dicloroetano
HMPA = triamida hexametilfosfórica
HOAc o AcOH = ácido acético
TFA = ácido trifluoroacético
TFAA = anhídrido trifluoroacético
$i\text{-}Pr_2NEt$ = diisopropiletilamina
Et_3N = trietilamina
NMM = N-metilmorfolina
DMAP = 4-dimetilaminopiridina
$NaBH_4$ = borohidruro de sodio
$NaBH(OAc)_3$ = triacetoxiborohidruro de sodio
DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio
LAH o $LiAlH_4$ = hidruro de litio y aluminio
n-BuLi = n-butil-litio
LDA = diisopropilamida de litio
Pd/C = paladio sobre carbono
PtO_2 = óxido de platino
KOH = hidróxido de potasio
NaOH = hidróxido de sodio
LiOH = hidróxido de litio
K_2CO_3 = carbonato de potasio
$NaHCO_3$ = bicarbonato de sodio

DBU = 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC = hidrocloruro de 3-etil-3'-(dimetilamino)propilcarbodiimida (o hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
HOBT o HOBT.H_2O = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
reactivo BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
$NaN(TMS)_2$ = hexametildisilazida de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio
Ph_3P = trifenilfosfina
$Pd(OAc)_2$ = acetato de paladio
$(Ph_3P)_4Pd$ = tetrakis(trifenilfosfina)paladio
DEAD = azodicarboxilato de dietilo
DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo
Cbz-Cl = cloroformiato de bencilo
CAN = nitrato de amonio cérico
SAX = intercambiador de aniones fuerte
SCX = intercambiador de cationes fuerte
Ar = argón
N_2 = nitrógeno
min = minuto(s)
h o hr = hora(s)
l = litro
ml = mililitro
µl = microlitro
g = gramo(s)
mg = miligramo(s)
mol = moles
mmol = milimol(es)
meq = miliequivalentes
TA = temperatura ambiente
sat. = saturado
ac. = acuoso
TLC = cromatografía en capa fina
HPLC = cromatografía líquida de alta resolución
LC/MS = cromatografía líquida de alta resolución/espectrometría de masas
MS o Espec. masas = espectrometría de masas
RMN = resonancia magnética nuclear
datos espectrales de RMN: s = singulete; d = doblete; m = multiplete; a = ancho; t = triplete; pf = punto de fusión

Preparaciones

Las preparaciones indicadas a continuación son para la síntesis de reactivos que no se obtuvieron de fuentes comerciales y que se emplearon para la preparación de los compuestos de la invención. Todas las estructuras químicas en las tablas y los esquemas son racémicas a menos que se indique lo contrario.

Preparación 1

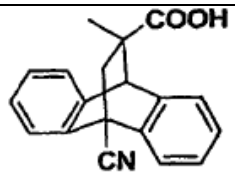
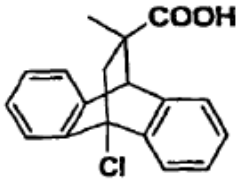
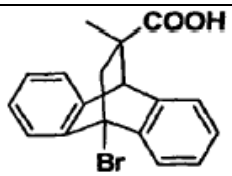


Ref.: B. Bacle y G. Levesque, *Polymer Communications,* 28, 36 (1987).

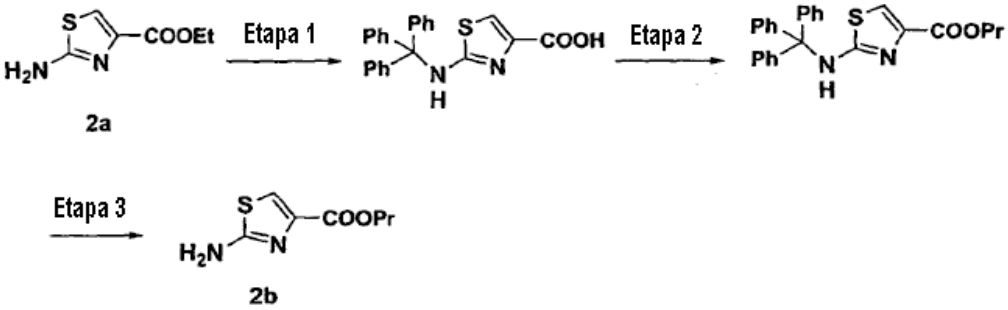
Un tubo sellado de 75 ml se cargó con 9-nitroantraceno (10 g, 0,045 mol, 1,0 eq.), hidroquinona (0,5 g, 0,0045 mol, 0,1 eq.), ácido metacrílico (39 g, 0,45 mol, 10,0 eq.) y xileno (5 ml). La reacción se calentó a 160 ºC durante 24 horas. La disolución se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con

NaOH 1 N (3 x). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N, y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas reunidas se concentraron al vacío para producir la mezcla del producto bruta. La purificación mediante una HPLC preparativa (columna: YMC, C-18 balística, 30 x 100 mm; CH_3OH ac. al 10-90%/TFA al 0,1%, caudal: 25 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm, igual para los otros compuestos a menos que se indique lo contrario) produjo el isómero *meta* **1a** como un sólido blanco (8,21 g, rendimiento del 59,3%). LC/MS (m/z 308,3 $(M-H)^+$); HPLC (columna: Shimadzu VP-ODS, C-18 balística; CH_3OH ac. al 10-90%/H_3PO_4 al 0,1%, igual para los otros compuestos a menos que se indique lo contrario), *Tr*: 3,30 min. También se aisló el isómero *orto* **1a'** como un sólido blanco (3,69 g, 26,4%). LC/MS (m/z 308,3 $(M-H)^+$); HPLC, *Tr*: 3,52 min.

De una manera similar se prepararon los siguientes compuestos a partir del ácido metacrílico y los antracenos apropiados.

Preparación	Estructura
1b	
1c	
1d	

Preparación 2



Etapa 1

Una disolución del éster etílico del ácido 2-aminotiazol-4-carboxílico disponible en el mercado **2a** (3,8 g, 22 mmol) y cloruro de tritilo (6,8 g, 24,3 mmol) en 30 ml de piridina se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró para reducir el volumen hasta 20 ml. A este éster etílico del ácido 2-(tritilamino)tiazol-4-carboxílico en 20 ml de piridina se le añadió una disolución de hidróxido de sodio (5,4 g) en 50 ml de etanol al 60% en agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana y después se acidificó con ácido acético hasta pH 5. El precipitado se recogió y se secó para producir el ácido 2-(tritilamino)tiazol-4-carboxílico como un sólido blanco (6,1 g, rendimiento del 72%). LC/MS (m/z 385,08 $(M-M^+)$); HPLC, *Tr*: 3,732 min.

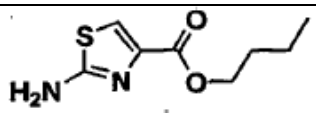
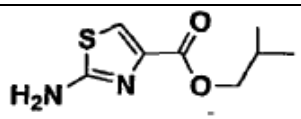
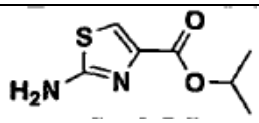
Etapa 2

A una disolución del ácido 2-(tritilamino)tiazol-4-carboxílico (400 mg, 1,03 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió KOH (215 mg, 1,55 mmol), seguido de la adición de 1-yodopropano (263 mg, 1,55 mmol). La reacción se calentó a 60 ºC durante 1 hora. Se llevó a agua y acetato de etilo. Después de la separación, la capa orgánica se lavó, se secó y se evaporó. El producto bruto obtenido se purificó mediante una columna de resolución rápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano) para producir el éster propílico del ácido 2-(tritilamino)tiazol-4-carboxílico como un sólido blanco (325 mg, 76%). LC/MS (m/z 429,14 $(M+H)^+$); HPLC, *Tr*: 4,182 min.

Etapa 3

A una disolución del éster propílico del ácido 2-(tritilamino)tiazol-4-carboxílico (300 mg, 0,70 mmol) en cloroformo (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la evaporación, el producto bruto se purificó mediante una HPLC preparativa para producir la sal TFA del éster propílico del ácido 2-aminotiazol-4-carboxílico **2b** (202 mg, 96%) como un sólido blanco. LC/MS (m/z 187,14 $(M+H)^+$); HPLC, *Tr*: 1,305 min.

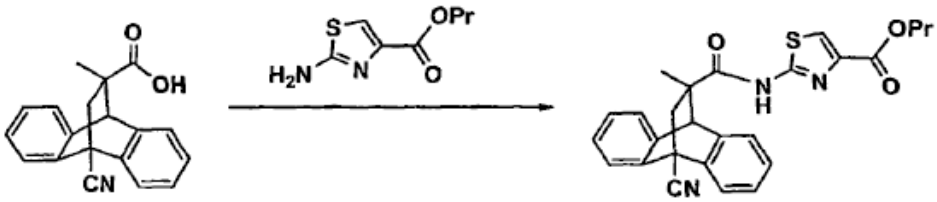
Según los procedimientos descritos en las etapas 2 y 3, se prepararon los siguientes ésteres del ácido 2-aminotiazol-4-carboxílico a partir del ácido 2-(tritilamino)tiazol-4-carboxílico y los yodoalcanos apropiados.

Preparación	Estructura
2c	
2d	
2e	

Ejemplo

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones de los compuestos de la invención y materiales de partida, y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1

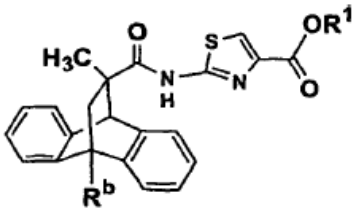


1b **Ejemplo 1**

A una disolución del ácido de la preparación 1b (30 mg, 0,104 mmol) en CH_3CN (1 ml) se le añadió hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) (30 mg, 0,156 mmol) y 1-hidroxi-7-benzotriazol (HOBt) (21 mg, 0,156 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, a la disolución se le añadió el éster propílico del ácido 2-aminotiazol-4-carboxílico **2b** (40 mg, 0,135 mmol) y diisopropiletilamina (47 mg, 0,063 ml, 0,364 mmol). La reacción se calentó a 90 ºC durante 18 horas. La mezcla del producto bruto se purificó directamente a través de una HPLC preparativa para producir el compuesto del título del ejemplo 1 (22 mg, rendimiento del 46%). LC/MS (m/z 458,1 $(M+H)^+$); HPLC, *Tr*: 4,102 min.

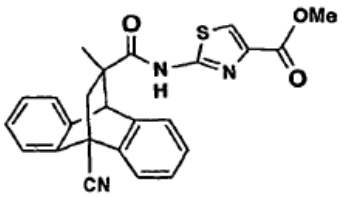
Ejemplos 2 a 8

De una manera similar al ejemplo 1 se prepararon los ejemplos 2-8 mediante las reacciones de acoplamiento de los ácidos (preparaciones 1a a 1d) y aminas (preparaciones 2a a 2e) apropiados.



Ejemplo nº	R^b	R^1	HPLC Tr: minuto	MS [m/z (M+H)]
2	CN	etilo	3,90	444,26
3	NO_2	etilo	4,01	464,22
4	CN	n-butilo	4,153	472,09
5	CN	i-propilo	4,142	472,09
6	CN	i-propilo	4,073	458,10
7	Cl	etilo	4,258	453,03
8	Br	etilo	4,313	498,95, 496,95

Ejemplo 9



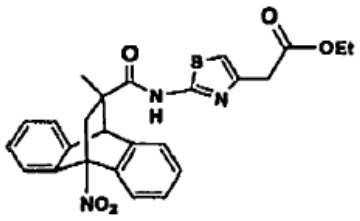
Etapa 1

A una disolución del compuesto del título del ejemplo 2 (250 mg, 0,563 mmol) en dioxano (30 ml) se le añadió una disolución acuosa al 10% de KOH (15 ml). La reacción se calentó a 50 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se llevó a éter y agua. Después de la separación, la capa acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl 1 N, y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). La disolución orgánica reunida se lavó, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para producir el ácido tiazol-4-carboxílico (233 mg, 99%). LC/MS (m/z 416,28 $(M+H)^+$); HPLC, *Tr*: 3,62 min.

Etapa 2

El ácido tiazol-4-carboxílico (30 mg, 0,072 mmol) se disolvió en THF (1 ml), seguido de la adición de DMF (0,011 ml, 0,144 mmol). La disolución se enfrió a 0 ºC, y se añadió lentamente cloruro de oxililo (0,36 ml, 0,72 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió metanol (0,009 ml, 0,288 mmol). Después de 5 minutos, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después de la eliminación del disolvente, el producto bruto se purificó mediante una HPLC preparativa para producir el compuesto del título (sal TFA) del ejemplo 9 (20 mg, rendimiento del 65%). LC/MS (m/z 430,17 $(M+H)^+$); HPLC, *Tr*: 3,76 min.

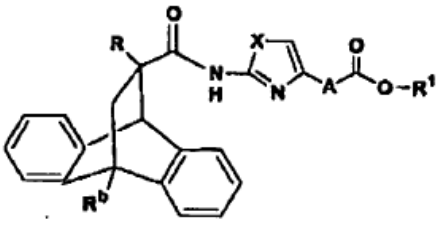
Ejemplo 10



De una manera similar al ejemplo 1, la reacción de acoplamiento del ácido de la preparación 1a (200 mg, 0,647 mmol) y el éster etílico del ácido (2-aminotiazol-4-il)acético (193 mg, 0,841 mmol) produjo el compuesto del título del ejemplo 10 (66,8 mg, rendimiento del 86,2%). LC/MS (m/z 478,21 $(M+H)^+$); HPLC, *Tr*: 3,83 min.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la estructura:



o su estereoisómero, o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

A es un enlace o metileno;

X es S;

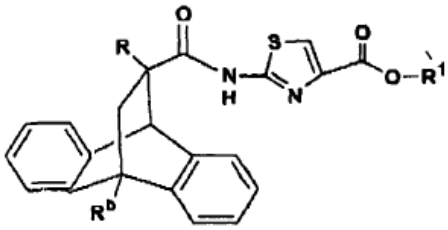
R es H, CH_3, o C_2H_5;

R^1 se selecciona de alquilo y arilo; y

R^b es CN, NO_2, Cl, o Br.

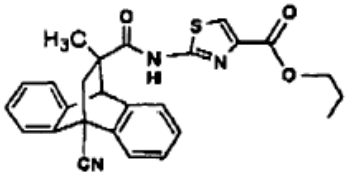
2.- Un compuesto según la reivindicación 1, o su estereoisómero, o su sal farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y fenilo.

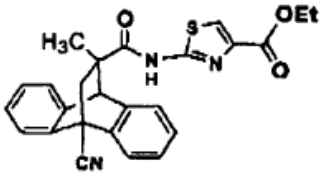
3.- Un compuesto según la reivindicación 2, que tiene la estructura:

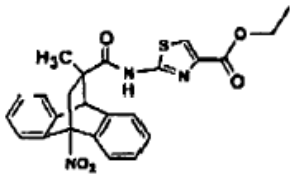


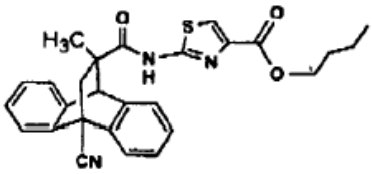
o su estereoisómero, o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que R^1 es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o n-butilo.

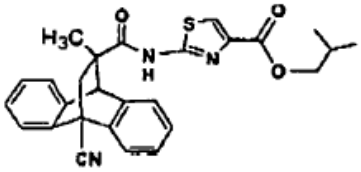
4.- Un compuesto que tiene una estructura:

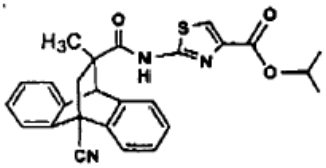


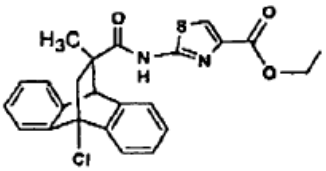


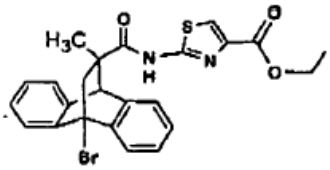


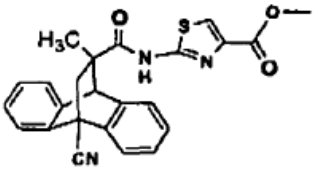


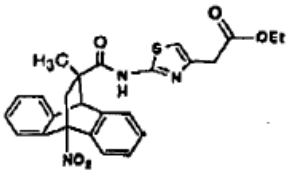












(ii) su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable.

5.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en terapia.

6.- Un compuesto según la reivindicación 5, para su uso para tratar una enfermedad o un trastorno que está asociado con el producto de la expresión de un gen cuya transcripción es estimulada o reprimida por receptores de glucocorticoides, o para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con la transcripción inducida por AP-1 y/o NF-κB, o para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con la expresión de genes dependiente de AP-1 y/o NF-κB, en el que la enfermedad o el trastorno está asociado con la expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o NF-κB.

7.- Un compuesto según la reivindicación 6, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona de un trastorno endocrino, un trastorno reumático, una enfermedad del colágeno, una enfermedad dermatológica, una enfermedad alérgica, una enfermedad oftálmica, una enfermedad respiratoria, una enfermedad hematológica, una enfermedad gastrointestinal, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad inmunológica, una enfermedad neoplásica o una enfermedad metabólica.

8.- Un compuesto según la reivindicación 7, en el que la enfermedad o el trastorno es una enfermedad inflamatoria o autoinmunológica.

9.- El compuesto según la reivindicación 8, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona de rechazo de transplantes de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel, xenoinjertos de válvula cardíaca, enfermedad del suero, y enfermedad del injerto frente al hospedante, artritis reumatoide, artritris psoriática, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I y de tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pioderma gangrenoso, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis; eccema, seborrea, inflamación pulmonar, uveitis del ojo, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmunológica, síndrome de Behcet o de Sjorgen, anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison, insuficiencia adrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmunológica, glomerulonefritis, escleroderma, morfea, liquen plano, vitíligo, alopecia areata, alopecia autoinmunológica, hipopituitarismo autoinmunológico, síndrome de Guillen-Barre, y alveolitis; hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retrasado, dermatitis de contacto, urticaria, alergias de la piel, alergias respiratorias, fiebre del heno, rinitis alérgica y enteropatía de sensibilidad al gluten, osteoartritis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de Sezary, reestenosis, estenosis y arteriosclerosis, hiperplasia adrenal congénita, tiroiditis no supurante, hipercalcemia asociada con cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis no específica aguda, artritis gotosa aguda, osteoartritis postraumática, sinovitis de osteoartritis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis bullosa herpetiforme, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliante, psoriasis, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zoster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia de la tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmunológica), leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda infantil, colitis ulcerosa, enteritis regional, enfermedad de Crohn, síndrome de Sjogren, vasculitis autoinmunológica, esclerosis múltiple, miastenia grave, sepsis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

10.- El compuesto según la reivindicación 9, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona de rechazo a transplantes, artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, asma, enfermedad del intestino inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y enfermedad pulmonar crónica.

11.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para él.

12.- Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un inmunosupresor, un agente anticáncer, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un antibiótico, un agente anti-hiperproliferación vascular, un agente antidepresivo, un agente de disminución de lípidos, un agente modulador de lípidos, un agente antidiabético, un agente antiobesidad, un agente antihipertensor, un inhibidor de la agregación de plaquetas y/o un agente antiosteoporosis, en la que el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de una biguanidas, una sulfonilurea, un inhibidor de glucosidasa, un agonista de PPAR-γ, un agonista dual de PPARα/γ, un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DP4, un inhibidor de aP2, un sensilizador de la insulina, un péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1), insulina y/o una meglitinida, en la que el agente antiobesidad de un agonista beta-3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina), un agonista del receptor tiroideo, y un inhibidor de aP2 y/o un agente anoréctico, en la que el agente de disminución de lípidos es un inhibidor de MTP, un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un derivado del ácido fíbrico, un sobrerregulador de la actividad del receptor de LDL, un inhibidor de la lipooxigenasa, o un inhibidor de ACAT, en la que el agente antihipertensor es un inhibidor de ACE, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de NEP/ACE, un bloqueante del canal de calcio y/o un bloqueante β-adrenérgico.

13.- La combinación según la reivindicación 12, en la que el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, G1-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129, AR-HO39242 GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, P32/98 y/o NVP-DPP-728A, en la que el agente antiobesidad es orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axoquina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, y/o mazindol, en la que el agente de disminución de lípidos es pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, itavastatina, visastatina, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, avasimiba, TS-962, MD-700, colestagel, niacina y/o LY295427, en la que el agente antihipertensor es un inhibidor de ACE que es captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril o moexipril; un inhibidor de NEP/ACE que es omapatrilato, ácido [S[(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepin-1-acético (gemopatrilato) o CGS 30440; un antagonista del receptor de angiotensina II que es irbesartano, losartano o valsartano; besilato de amlodipina, HCl de prazosina, verapamilo, nifedipina, nadolol, propranolol, carvedilol, o HCl de clonidina, en la que el inhibidor de la agregación de plaquetas es aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol o ifetrobano; el inmunosupresor es una

ciclosporina, micofenolato, interferón-beta, desoxiespergolina, FK-506 o Ant.-IL-2; el agente anticáncer es azatioprina, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, cisplatino, metotrexato, tiotepa, o carboplatino; el agente antivírico es abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidanocin, o vidarabina; y el fármaco antiinflamatorio es ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, naproxeno, cetoprofeno, diclofenaco sodio, indometacina, piroxicam, prednisona, dexametasona, hidrocortisona, o diacetato de triamcinolona.