



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 300**

51 Int. Cl.:

**C07D 249/14** (2006.01)

**C07D 403/10** (2006.01)

**C07D 401/10** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 277/46** (2006.01)

**C07D 417/10** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61K 31/4436** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06718540 .5**

96 Fecha de presentación : **13.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1836176**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.09.2007**

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

30 Prioridad: **13.01.2005 US 643463 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.06.2011**

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

72 Inventor/es: **Dhar, T., G., Murali;**  
**Xiao, Hai-Yun y**  
**Yang, Bingwei Vera**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 360 300 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Moduladores del receptor de glucocorticoides AP-1 y/o la actividad de NF- $\kappa$ B y sus usos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una clase de nuevos compuestos no esteroideos que son moduladores especialmente eficaces del receptor de glucocorticoides AP-1 y/o de la actividad de NF- $\kappa$ B, por lo que son útiles en el tratamiento de enfermedades como la obesidad, la diabetes, enfermedades inflamatorias o asociadas al sistema inmunitario y a un procedimiento que utilice dichos compuestos para tratar estas enfermedades y otras relacionadas.

Antecedentes de la invención

- 10 Los factores de transcripción NF- $\kappa$ B y AP-1 están implicados en la regulación de la expresión de varios genes que median en las respuestas inflamatorias e inmunológicas. NF- $\kappa$ B regula la transcripción de genes como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, moléculas de adhesión (como E-selectina) y quimioquinas (como Rantes), entre otros. AP-1 regula la producción de las citoquinas TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, así como las metaloproteasas de la matriz. Las farmacoterapias dirigidas al TNF- $\alpha$ , un gen cuya expresión está regulada tanto por NF- $\kappa$ B como por AP-1, han mostrados ser muy  
15 eficaces en varias enfermedades inflamatorias humanas, como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. En consecuencia, NF- $\kappa$ B y AP-1 tienen funciones clave en el inicio y perpetuación de trastornos inflamatorios e inmunológicos. Véase Baldwin, AS, *Journal of Clin. Investigation*, 107, 3 (2001); Firestein, G.S., y Manning, A.M., *Arthritis and Rheumatism*, 42, 609 (1999); y Pcltz, G., *Curr. Opin. in Biotech.* 8, 467 (1997).

- Existen muchas moléculas de señalización (quinasas y fosfatasa) por delante de AP-1 y NF- $\kappa$ B en la cascada de  
20 señalización que son posibles objetivos de fármacos terapéuticos. La quinasa JNK tiene una función esencial en la regulación de la fosforilación y posterior activación de c-jun, una de las subunidades que constituyen el complejo AP-1 (fos/c-jun). Se ha demostrado que los compuestos que inhiben JNK son eficaces en modelos animales de enfermedades inflamatorias. Véase Manning AM y Davis RJ, *Nature Rev. Drug Disc.*, V. 2, 554 (2003). Una quinasa crítica para la activación de NF- $\kappa$ B es la quinasa I $\kappa$ B (IKK). Esta quinasa tiene un papel fundamental en la  
25 fosforilación de I $\kappa$ B. Una vez que I $\kappa$ B se ha fosforilado, se degrada, lo que conduce a la liberación de NF- $\kappa$ B, que se puede translocar al núcleo y activar la transcripción de los genes descritos anteriormente. Un inhibidor de IKK, BMS-345541, ha mostrado ser eficaz en modelos animales de enfermedades inflamatorias. Véase Burke JR., *Curr Opin Drug Discov Devel.*, Sep;6(5), 720-8, (2003).

- Además de inhibir las cascadas de señalización implicadas en la activación de NF- $\kappa$ B y AP-1, se ha observado que  
30 el receptor de glucocorticoides inhibe la actividad de NF- $\kappa$ B y AP-1 a través de interacciones físicas directas. El receptor de glucocorticoides (RG) es un miembro de la familia de factores de transcripción de receptores de hormonas nucleares y miembro de la familia de factores de transcripción de hormonas esteroideas. El marcaje por afinidad de la proteína receptor de glucocorticoides permitió la producción de anticuerpos frente al receptor que facilitó la clonación de los receptores de glucocorticoides. Para los resultados en humanos, véase Weinberger, y col.,  
35 *Science* 228, 640-742, (1985); Weinberger, y col., *Nature*, 318, 670-672 (1986) y para los resultados en ratas, véase Miesfeld, R., *Nature*, 312, 779-781, (1985).

- Los glucocorticoides que interactúan con GR se han usado durante más de 50 años para tratar enfermedades inflamatorias. Ha quedado bien demostrado que los glucocorticoides ejercen su actividad antiinflamatoria a través de la inhibición por el GR de los factores de transcripción NF- $\kappa$ B y AP-1. Esta inhibición se denomina transrepresión. Se  
40 ha demostrado que el mecanismo principal de inhibición de estos factores de transcripción por el GR es a través de una interacción física directa. Esta interacción altera el complejo del factor de transcripción e inhibe la capacidad de NF- $\kappa$ B y AP1 para estimular la transcripción. Véase Jonat, C., y col., *Cell*, 62, 1189 (1990); Yang-Yen, H.F., y col., *Cell*, 62, 1205 (1990); Diamond, M.I. y col., *Science* 249, 1266 (1990) y Caldenhoven, E. y col., *Mol. Endocrinol.*, 9, 401 (1995). También se han propuesto otros mecanismos, como el secuestro de coactivadores por RG. Véase  
45 Kamer Y, y col., *Cell*, 85, 403 (1996) y Chakravarti, D. y col., *Nature*, 383, 99 (1996).

Además de causar transrepresión, la interacción de un glucocorticoide con el GR puede causar que este último induzca la transcripción de determinados genes. Esta inducción de la transcripción se denomina transactivación. La transactivación requiere la dimerización de GR y la unión a un elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE).

- Estudios recientes utilizando un ratón transgénico con dimerización defectuosa de GR que no puede unirse al ADN  
50 han demostrado que las actividades de transactivación (unión a ADN) de GR se podían separar del efecto transrepressor (no unión a ADN) de GR. Estos estudios también indican que muchos de los efectos secundarios del tratamiento con glucocorticoides son debidos a la capacidad de GR para inducir la transcripción de diversos genes implicados en el metabolismo, mientras que la transrepresión, que no requiere la unión a ADN, da lugar a la supresión de la inflamación. Véase Tuckermann, J. y col., *Cell*, 93, 531 (1998) y Reichardt, HM, *EMBO J.*, 20, 7168  
55 (2001).

La solicitud PCT WO 2004/009017 publicada el 29 de enero de 2004, asignado a Solicitante e incorporada en el

presente documento por referencia en su totalidad, describe compuestos biciclooctanos sustituidos útiles en el tratamiento de enfermedades como la obesidad, la diabetes y enfermedades inflamatorias o asociadas con el sistema inmunitario.

Los derivados del biciclooctano útiles para el tratamiento de enfermedades como la obesidad, la diabetes y enfermedades inflamatorias o asociadas con el sistema inmunitario también se describen en los documentos WO 2005/072729, WO 2005/072732, WO 2005/073221 y WO 2005/070207.

Los compuestos que modulan la actividad de AP-1 y NF-κB serían útiles como compuestos que podrían utilizarse para el tratamiento de enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunitarios, como osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo de trasplante y enfermedad de injerto contra huésped.

Además, con respecto a la ruta del receptor de glucocorticoides, se sabe que los glucocorticoides son potentes agentes antiinflamatorios, aunque su uso sistémico es limitado debido a los efectos secundarios. Los compuestos que retienen la eficacia antiinflamatoria de los glucocorticoides al tiempo que minimizan los efectos secundarios como la diabetes, osteoporosis y glaucoma, serían muy beneficiosos para un gran número de pacientes con enfermedades inflamatorias.

Adicionalmente, con respecto al GR, la técnica necesita de compuestos que antagonizan con la transactivación. Dichos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades metabólicas asociadas con el aumento de los niveles de glucosa, como la diabetes, la osteoporosis y el glaucoma.

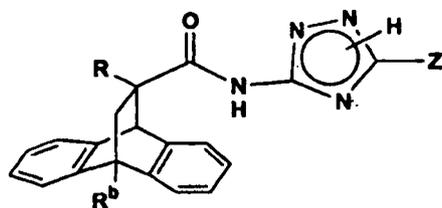
Adicionalmente, con respecto al GR, en la técnica se necesita compuestos que causen transactivación. Estos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades metabólicas asociadas con una deficiencia de glucocorticoides. Entre estas enfermedades se incluye la enfermedad de Addison.

Asimismo, existe la necesidad de nuevos compuestos con actividad mejorada en comparación con moduladores conocidos de la actividad de GR, AP-1 y/o NF-κB. También es deseable y preferible encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en una o más categorías, que pueden ser, pero sin limitaciones, las siguientes: (a) propiedades farmacéuticas; (b) requisitos de dosificación; (c) factores que reducen las características de la relación máximo-mínimo de la concentración en sangre; (d) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (e) factores que disminuyen la desventaja para las interacciones clínicas fármaco-fármaco; (f) factores que reducen la posibilidad de efectos adversos; (g) factores que mejoran los costes o viabilidad de fabricación y (h) factores que conducen a las características físicas deseables, como por ejemplo, un equilibrio deseable de propiedades hidrófilas y lipófilas.

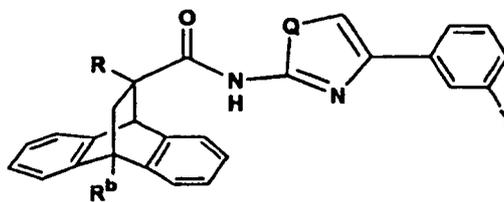
#### Descripción de la invención

La presente invención se refiere a una clase de nuevos compuestos no esteroideos que son moduladores especialmente eficaces del receptor de glucocorticoides AP-1 y/o de la actividad de NF-κB, por lo que son útiles en el tratamiento de enfermedades como la obesidad, la diabetes, enfermedades inflamatorias o asociadas al sistema inmunitario. También se proporcionan composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de la obesidad, la diabetes y enfermedades inflamatorias o asociadas al sistema inmunitario.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos se proporcionan con la estructura de fórmula IA o IIA:



IA



IIA

40

o un estereoisómero de los mismos, un tautómero de los mismos, un solvato de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que:

Q es NH o S;

Y es un anillo fenilo o piridilo, cada uno de cuyos grupos está sustituido por de uno a tres grupos seleccionados entre R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> es H, aminoalquilo o alcoxi;

- 5 Z es H, alquilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo o alcoxi, donde cada anillo cicloalquilo, arilo o heteroarilo está sustituido por uno a tres grupos seleccionados entre R<sup>3</sup>;

R es alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> es independientemente cada vez que está presente

(i) H o halo; o

- 10 (ii) alquilo, alqueno, OR<sup>5</sup>, arilo y heteroarilo, cada uno de cuyos grupos se sustituye por uno a dos grupos seleccionados entre R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> es H, fenilo, S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NHC(O)R<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> es independientemente cada vez que está presente H o alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>b</sup> es ciano o nitro en la fórmula (IA) y es nitro en la fórmula (IIA);

- 15 donde, en las definiciones anteriores, a menos que se indique lo contrario

“alquilo” o “alq” indica un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena normal, incluyendo opcionalmente un oxígeno o un nitrógeno en la cadena normal;

“cicloalquilo” indica un grupo de hidrocarburo cíclico saturado que contiene hasta 3 anillos que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman los anillos y que pueden fusionarse a 1 o 2 anillos aromáticos;

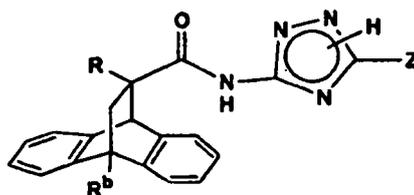
- 20 “alqueno” indica una cadena recta o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono en la cadena normal, lo que incluye 1 a 6 enlaces dobles en la cadena normal y puede incluir opcionalmente un oxígeno o un nitrógeno en la cadena normal;

“arilo” indica un grupo aromático monocíclico o bicíclico que contiene de 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo; y

- 25 “heteroarilo” indica un anillo aromático de 5, 6 o 7 átomos que incluye 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y dichos anillos se fusionan con un anillo cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo, incluyendo posibles óxidos de N y que pueden estar unidos a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, cuando es posible, opcionalmente a través de un enlazador (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> donde q es 0, 1, 2 o 3.

- 30 Esté o no específicamente listado, todos los compuestos preferidos descritos en este documento incluyen solvatos de los mismos, así como estereoisómeros de los mismos, tautómeros de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Entre los compuestos preferidos se incluyen aquellos compuestos descritos en los párrafos numerados del 1 al 14 que se encuentran inmediatamente a continuación.

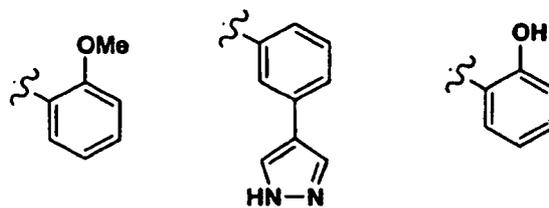
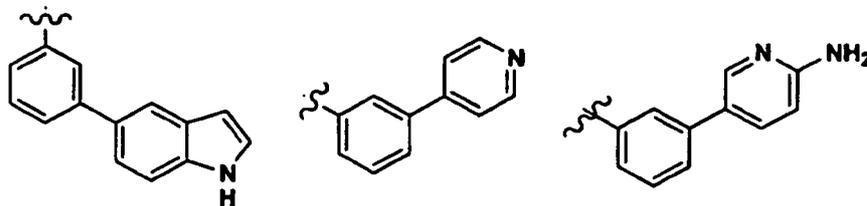
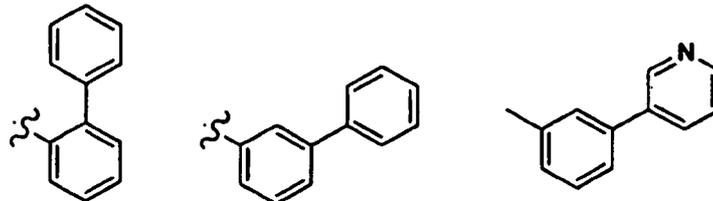
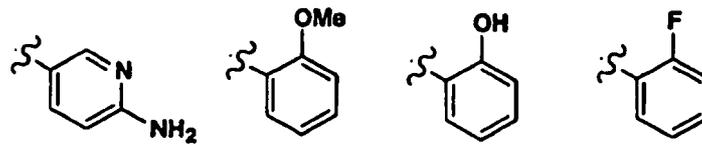
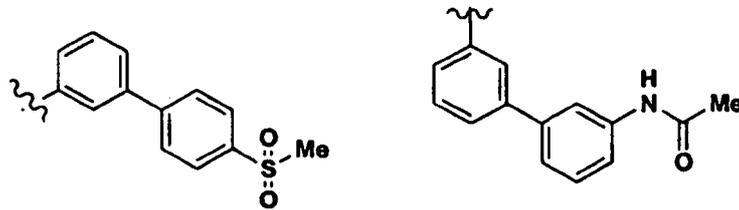
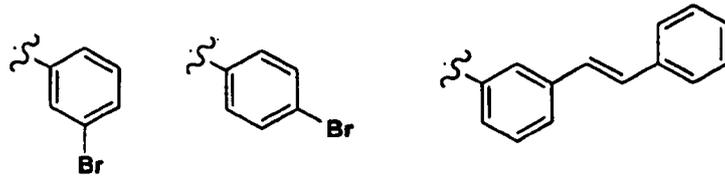
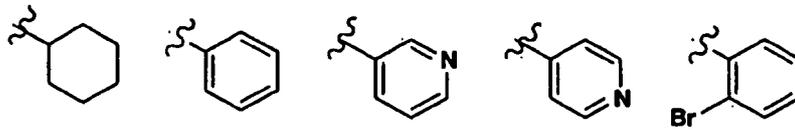
1. Los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (IA):

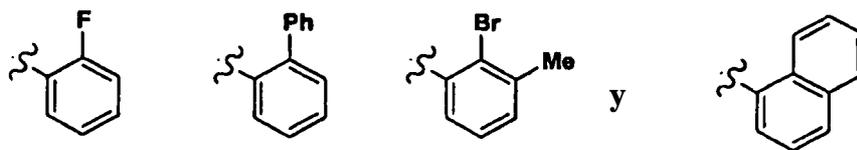


IA

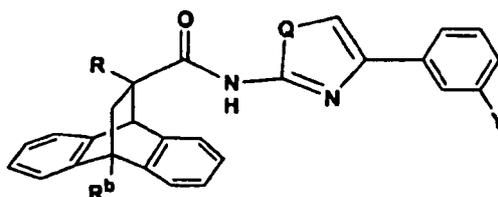
35

estereoisómeros de los mismos, tautómeros de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que Z se selecciona entre:





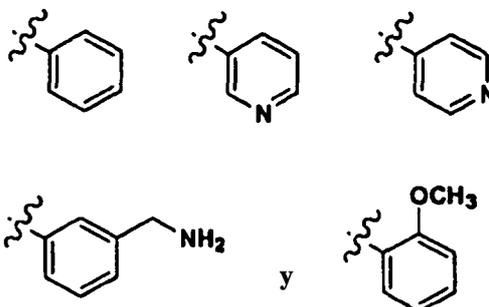
2. Los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (IIA):



IIA

5

estereoisómeros de los mismos, tautómeros de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que Y se selecciona entre:



10

3. Los compuestos dentro del alcance del párrafo numerado 2, como se define anteriormente, estereoisómeros de los mismos, tautómeros de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde R es metilo y Q es S.

15 4. Los compuestos dentro del alcance del párrafo numerado 2, como se define anteriormente, estereoisómeros de los mismos, tautómeros de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde R es metilo y Q es NH.

Los aspectos de las realizaciones preferidas descritas anteriormente, que incluyen las variables individuales (o grupos de variables), pueden sustituir a los aspectos relacionados de otras realizaciones para formar otras realizaciones preferidas de la presente invención.

En otra realización de la presente invención, existen composiciones farmacéuticas proporcionadas útiles para el tratamiento de trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedad dermatológica, enfermedad alérgica, enfermedades oftálmicas, enfermedad respiratoria, enfermedad hematológica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, diabetes, obesidad y enfermedad neoplásica, así como otros usos según lo descrito en este documento, que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz (dependiendo del uso) de un compuesto de fórmula (IA o IIA) de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Aún en otra realización, la presente invención proporciona compuestos y composiciones útiles para el tratamiento de trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedad dermatológica, enfermedad

alérgica, enfermedad oftálmica, enfermedad respiratoria, enfermedad hematológica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, diabetes, obesidad y enfermedad neoplásica, que es una enfermedad asociada con el producto de expresión de un gen cuya transcripción es estimulada o reprimida por receptores de glucocorticoides, una enfermedad asociada con la transcripción inducida por AP-1 y/o NF-κB (especialmente por AP-1) o una enfermedad asociada con la expresión génica dependiente de AP-1 y/o NF-κB (especialmente AP-1), en donde la enfermedad se asocia con la expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o NF-κB (especialmente por AP-1), incluidos enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunitarios como se describe a continuación en este documento.

Otra realización de la presente invención supone compuestos y composiciones útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con el producto de expresión de un gen cuya transcripción es estimulada o reprimida por receptores de glucocorticoides, o en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la transcripción inducida por AP-1 y/o NF-κB (especialmente AP-1) o en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la expresión de un gen dependiente de AP-1 y/o NF-κB (especialmente AP-1), en el que la enfermedad se asocia con la expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o NF-κB (especialmente AP-1), como una enfermedad inflamatoria e inmunológica, cáncer y enfermedades tumorales, como tumores sólidos, linfomas y leucemia, e infecciones fúngicas como micosis fungoides.

La expresión "enfermedad asociada con la transactivación de GR", según se utiliza en este documento, se refiere a una enfermedad asociada con el producto de transcripción de un gen cuya transcripción se transactiva mediante un GR. Entre estas enfermedades se incluyen, pero sin limitaciones: osteoporosis, diabetes, glaucoma, pérdida muscular, inflamación facial, cambios de personalidad, hipertensión, obesidad, depresión y SIDA, la afección de cicatrización de heridas, insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria y enfermedad de Addison.

Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento" en todas las formas gramaticales, según se usa en este documento se refieren a la prevención, reducción o mejora, alivio parcial o completo, o cura de una enfermedad, trastorno o afección, en el que la prevención indica el tratamiento de una persona en riesgo de desarrollar dicha enfermedad, trastorno o afección.

Las expresiones "receptor de glucocorticoides" y "GR" como se usan en este documento, se refieren a un miembro de la familia de factores de receptores de hormonas nucleares ("NHR") de factores de transcripción que se unen a glucocorticoides y estimulan o reprimen su transcripción, o la del GR-beta. Estas expresiones, según se utilizan en este documento, se refieren a un receptor de glucocorticoides a partir de cualquier fuente; incluyendo pero sin limitaciones: receptor de glucocorticoides humano según se describe en Weinberger y col. Science 228, p640-742 (1985), y en Weinberger, y col. Nature, 318, p670-672 (1986); receptor de glucocorticoides de rata como se describe en Miesfeld, R. Nature, 312, p779-781 (1985); receptor de glucocorticoides de rata como se describe en Danielson, M. y col. EMBO J., 5, 2513; receptor de glucocorticoides de oveja como se describe en Yang, K. y col., J. Mol. Endocrinol. 8, p173-180 (1992); receptor de glucocorticoides de mono tití como se describe en Brandon, D.D. y col., J. Mol. Endocrinol. 7, p89-96 (1991) y GR-beta humano como se describe en Hollenberg, SM. y col. Nature, 318, p635, 1985, Bamberger, C.M. y col. J. Clin Invest. 95, p2435, (1995).

La expresión "enfermedad o trastorno asociados con AP-1 y/o NF-κB" según se usa en este documento, se refiere a una enfermedad asociada con el producto de expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o NF-κB. Entre estas enfermedades se incluyen, pero sin limitaciones: enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunológicos; cáncer y trastornos tumorales, como tumores sólidos, linfomas y leucemia; e infecciones fúngicas como micosis fungoides.

La expresión "enfermedades o trastornos inflamatorios o asociados con el sistema inmune" se usa en este documento para abarcar cualquier afección, enfermedad o trastorno que tiene un componente inflamatorio o inmune, que incluye, pero sin limitación, cualquier de las afecciones siguientes: rechazo de trasplante (p. ej, riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (p. ej., células del islote), médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjerto de piel, heteroinjerto de piel (como el empleado en el tratamiento de quemaduras), xenoinjertos de válvulas cardíacas, enfermedad del suero y enfermedad del injerto contra huésped, enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I y tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedad inflamatoria intestinal (como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), pioderma gangrenoso, lupus (lupus eritematoso sistémico), miastenia gravis, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis; eccema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune, síndrome de Behcet o Sjorgen (sequedad de ojos/boca), anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison (enfermedad autoinmune de las glándulas adrenales), insuficiencia adrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), glomerulonefritis, escleroderma, morfea, liquen plano, vitiligo (despigmentación de la piel), alopecia areata, alopecia autoinmune, hipopituitarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barre y alveolitis; enfermedades de hipersensibilidad mediadas por células T, que incluyen hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto (incluyo aquella debida al veneno de hiedra), urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía por sensibilidad al gluten (enfermedad Celíaca); enfermedades inflamatorias como osteoartritis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de Sezary y enfermedades vasculares que tienen un componente inflamatorio y/o proliferativo como restenosis, estenosis y

aterosclerosis. Entre las enfermedades o trastornos inflamatorios o inmunitarios también se incluyen, pero sin limitaciones: trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedad dermatológica, enfermedad alérgica, enfermedad oftálmica, enfermedad respiratoria, enfermedad hematológica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, hiperplasia adrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis aguda no específica, artritis gotosa aguda, osteoartritis postraumática, sinovitis de osteoartritis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis herpetiforme bullosa, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zóster oftálmico, iritis e iridociclitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, tuberculosis pulmonar por quimioterapia fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmune), leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda de la infancia, enteritis regional, vasculitis autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo de trasplante de órganos sólidos, sepsis. Entre los tratamientos preferidos se incluyen el tratamiento del rechazo de trasplantes, artritis reumatoides, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, asma, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y enfermedad pulmonar crónica.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un procedimiento para tratar una enfermedad asociada con la transcripción inducida por AP-1 y/o inducida por NF- $\kappa$ B (especialmente la transcripción inducida por AP-1) que se proporciona cuando un compuesto de fórmula (IA o IIA) de la invención se administra a un paciente en riesgo de desarrollar la enfermedad en una cantidad terapéuticamente eficaz para inducir la transrepresión NHR de la transcripción inducida por AP-1 y/o inducida por NF- $\kappa$ B (especialmente la transcripción inducida por AP-1), tratando de este modo la enfermedad.

Otros agentes terapéuticos, como los descritos a continuación en este documento, pueden emplearse con los compuestos de la invención en los procedimientos actuales. En los procedimientos de la presente invención, estos otros agentes terapéuticos pueden administrarse previamente, de forma simultánea o tras la administración de los compuestos de la presente invención.

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

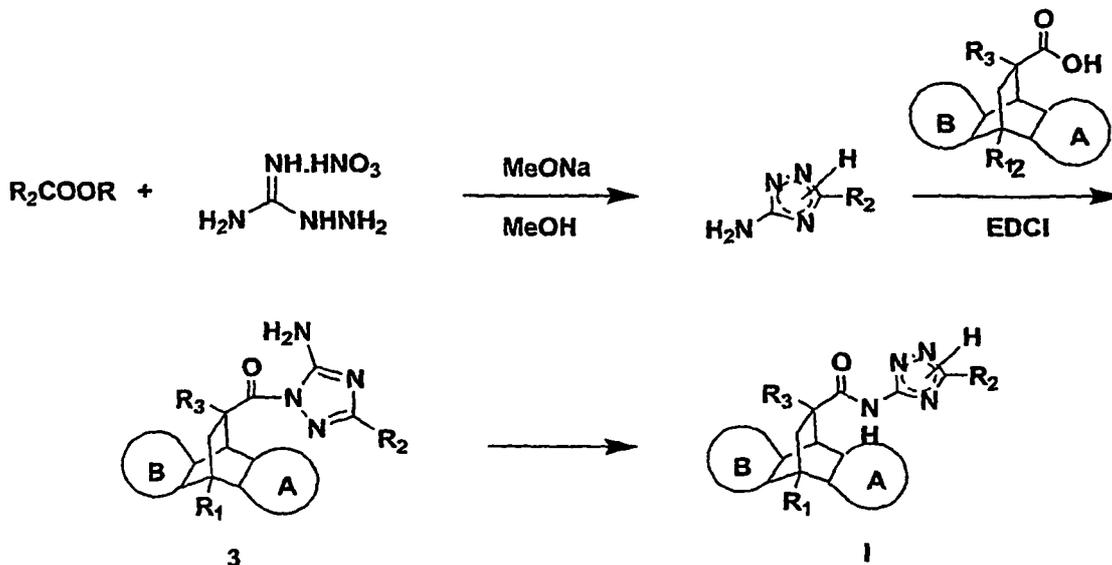
### 30 Procedimientos de síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por muchos procedimientos disponibles para los expertos en la materia de la química orgánica. A continuación se describen los esquemas generales de síntesis según la presente invención, para la preparación de los compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que los expertos en la materia pueden utilizar para preparar los compuestos descritos en este documento. Los diferentes procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para obtener el compuesto o compuestos deseados. En las preparaciones y en la sección de ejemplos que aparecen a continuación en este documento se proporcionan ejemplos de compuestos de la presente invención preparados mediante los procedimientos descritos en los esquemas generales.

#### Compuestos de fórmula (IA)

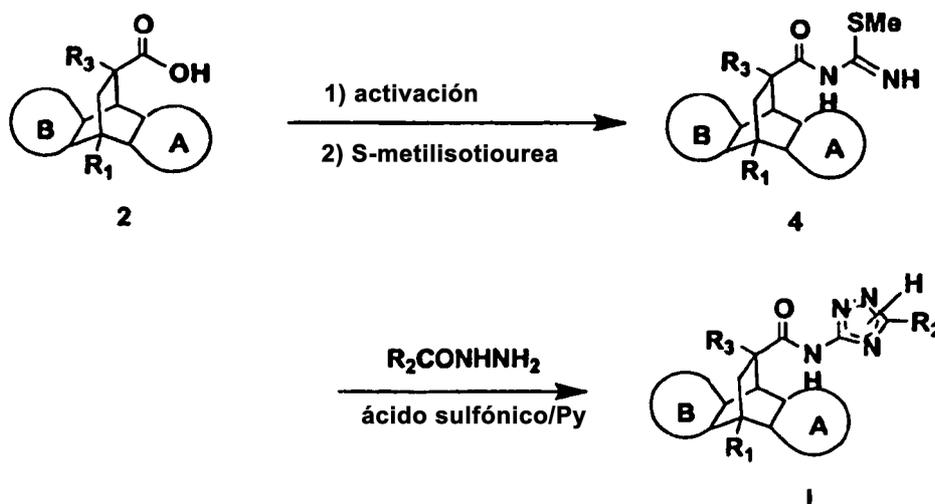
Los compuestos de fórmula (IA) de la invención se preparan como se describe en los esquemas y ejemplos siguientes. En el siguiente esquema, los diversos grupos A, B, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se corresponden con los grupos equivalentes de la fórmula (IA).

## ESQUEMA I



El esquema 1 muestra un procedimiento típico para sintetizar compuestos de Fórmula I. Los aminotriazoles se prepararon haciendo reaccionar ésteres con aminoguanidina disponible en el mercado. Véase Naito y col J. Med. Chem. 39(15), 3027, (1996). La conjugación de los triazoles con el ácido **2** [que se preparó como se describe en el documento WO 04009017] puede hacerse mediante uno de los muchos procedimientos de amidación bien conocido por los expertos en la técnica (usando, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol, N-etil-N,N-diisopropilamina y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y acetonitrilo anhidro como solvente] da lugar a los productos de anillo acilado **3** que pueden isomerizarse a compuestos de Fórmula I mediante calentamiento en presencia de argón o tratamiento con NaH. Los ésteres de la presente invención están disponibles en el mercado o pueden prepararse empleando procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo los detallados en Larock, R. C., "Comprehensive Organic Transformations", 2ª edición, VCH Publishers, Inc. (1999).

## ESQUEMA 2

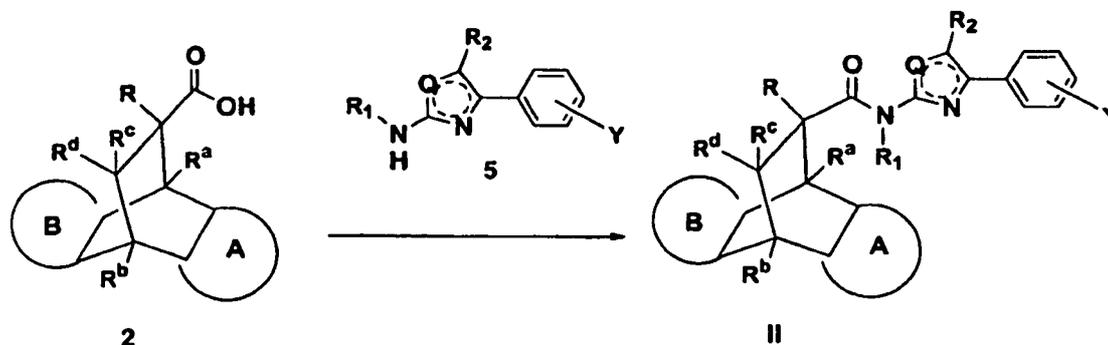


El esquema 2 muestra una vía alternativa para obtener los compuestos de Fórmula I. La activación del ácido **2** con cloruro de oxalilo y difenilfosforil azida, y la reacción con S-metilisotiourea permite obtener acilisotioureas **4**. La reacción de las acilisotioureas **4** con hidracidas usando un procedimiento modificado que permite obtener compuestos de Fórmula I. Véase Demirayak y col., Eur. J. Med. Chem. 35, 1037-1040, (2000).

Compuestos de fórmula (IIA)

Los compuestos de fórmula (IIA) de la invención se preparan como se describe en los Esquemas y ejemplos siguientes. Los diversos grupos A, B, Q, Y,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  se corresponden con los grupos equivalentes de fórmula (IIA).

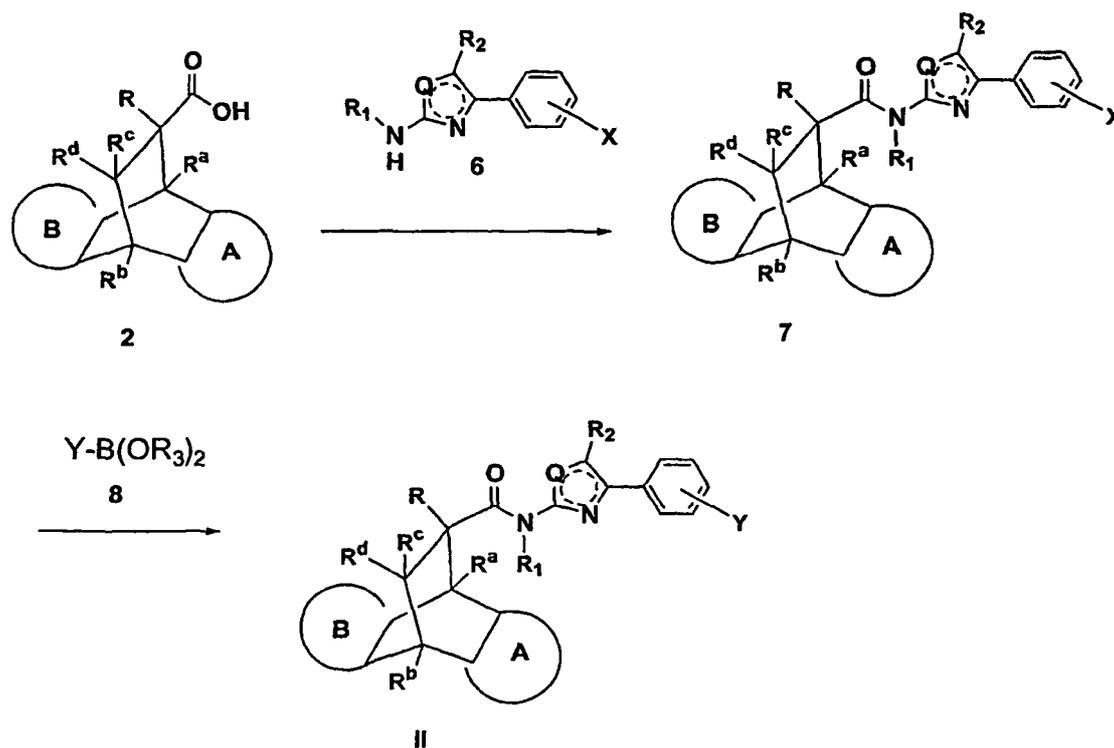
## ESQUEMA C



5 Como se muestra en el Esquema C, el compuesto 2 (preparado según el documento WO04009017) puede reaccionar con una amina 5 mediante uno de los muchos procedimientos de amidación bien conocidos por los expertos en la materia (como el tratamiento del compuesto 2 en un solvente adecuado como acetonitrilo con clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarboimida (EDC), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, trietilamina y amina 5) para obtener el compuesto de la fórmula (II) de la invención.

10

## ESQUEMA D



Alternativamente, como se ilustra en el Esquema D, puede prepararse un compuesto de fórmula (II) mediante la reacción de conjugación del compuesto 2 y una amina 6, donde X es halógeno o triflato, mediante uno de los muchos procedimientos de amidación bien conocidos por los expertos en la técnica para obtener el compuesto 7. El compuesto 7 puede convertirse en el compuesto 8 de la invención mediante una reacción de conjugación de Suzuki con el compuesto de fórmula 8, donde Y es arilo o heteroarilo y R<sub>3</sub> es H o un alquilo inferior, usando uno de los muchos procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (como el tratamiento del compuesto 7 y del compuesto 8 con una base como K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en una mezcla de solventes con agua y THF, DMF o tolueno en presencia de una cantidad catalítica de Pd(0) como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) a una temperatura que oscile de 60 a 200°C mediante calentamiento convencional o irradiación con microondas.

Definición de términos

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" o "alq" como se emplea en este documento sólo o como parte de otro grupo incluye tanto cadenas de hidrocarburos lineales como ramificadas, que contienen de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, en la cadena normal y puede incluir opcionalmente un oxígeno o un nitrógeno en la cadena normal. Entre los ejemplos de estas cadenas se 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, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos y similares.

Cuando los números aparecen como subíndice después del símbolo "C", el subíndice indica con más especificidad en número de átomos de carbono que puede contener un grupo en particular.

- 10 A menos que se indique lo contrario, la expresión "cicloalquilo" según se emplea en este documento sólo o como parte de otro grupo incluye grupos de hidrocarburos cíclicos saturados que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo monocicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo, que contienen un total de 3 a 20 carbonos formando los anillos, preferiblemente de 3 a 10 carbonos, formando el anillo y que pueden estar fusionados con 1 o 2 anillos aromáticos (definido a continuación). Por consiguiente, el término "cicloalquilo" incluye grupo como ciclopropilo, ciclobutilo, 15 ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo



y similares.

- A menos que se indique lo contrario, el término "alqueno" según se usa en este documento por sí solo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono y, más preferiblemente, de 1 a 8 átomos de carbono en la cadena normal, que incluye de uno a seis enlaces dobles en la cadena normal, y puede incluir ópticamente un oxígeno o un nitrógeno en la cadena normal. Por consiguiente, los términos "alqueno inferior" o "alqueno" incluyen grupos como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo y también similares.

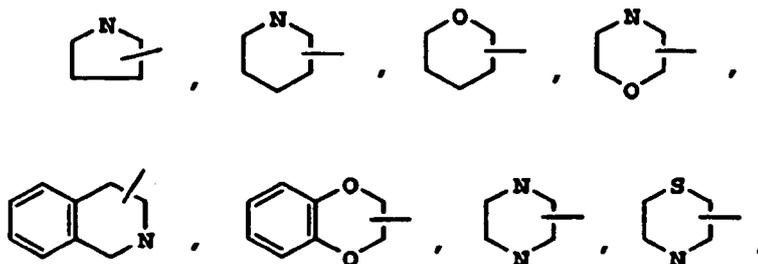
- 25 Los términos "halógeno" o "halo" según se usan en este documento solos o como parte de otro grupo (p. ej.,  $\text{CF}_3$  es un grupo haloalquilo) se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo, prefiriéndose cloro, flúor o bromo.

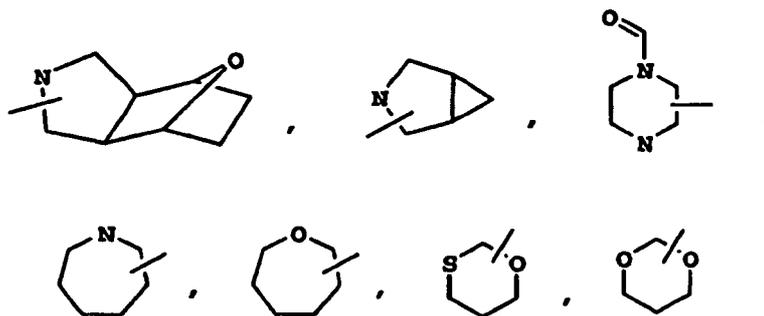
El término "ión metálico" se refiere a iones de metales alcalinos como sodio, potasio o litio y a iones de metales alcalinotérreos, como magnesio y calcio, así como cinc y aluminio.

- A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" según se emplea en este documento sólo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo (como fenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo).

A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi" según se emplea en este documento sólo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los grupos alquilo anteriores unido a un átomo de oxígeno.

- A menos que se indique lo contrario, el término "cicloheteroalquilo" según se usa en este documento sólo o como parte de otro grupo se refiere a anillos de 5, 6 o 7 átomos saturados o parcialmente insaturados que incluyen de 1 a 2 heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y/o azufre, unidos a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, cuando es posible, opcionalmente a través del enlazador  $(\text{CH}_2)_p$  (donde p es 0, 1, 2 o 3), tal como





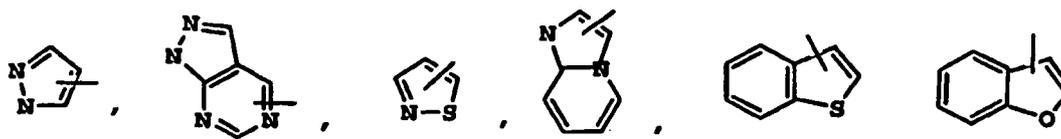
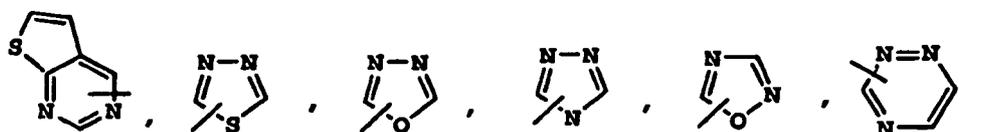
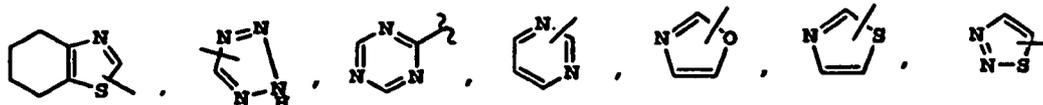
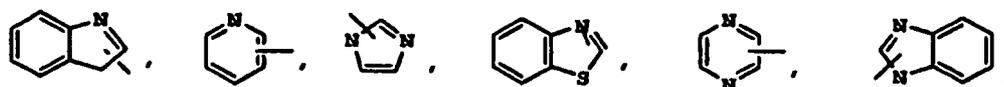
y similares.

A menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo" según se usa en este documento sólo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo aromático de 5, 6 o 7 átomos que incluye 1, 2, 3 o 4 heteroátomos como nitrógeno, oxígeno o azufre, y estos anillos están fusionados con un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo (p.ej., benzotiofenilo, indolilo) e incluye posibles N-óxidos, unidos a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, cuando es posible, opcionalmente a través del enlazador  $(CH_2)_q$  (donde q es 0, 1, 2 o 3).

Entre los ejemplos de grupos heteroarilos se incluyen los siguientes:

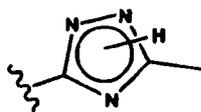


10

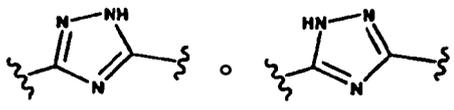


15 y similares.

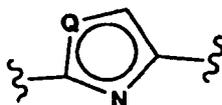
El uso de un círculo dentro de un anillo de una estructura química indica un sistema aromático. Por consiguiente, si se usa en este documento el grupo



es un sistema triazol aromático de cinco átomos, incluyendo tautómeros como, por ejemplo,



y el grupo



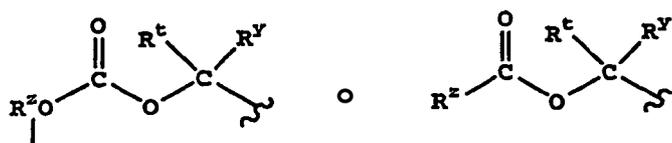
5

es un anillo de cinco átomos, incluyendo por ejemplo, cuando Q = S o NH, el anillo es tiazol o imidazol.

El término “profármaco” indica un compuesto que, tras su administración a un sujeto, experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para dar lugar a un compuesto de fórmula (I o II) y/o una sal y/o un solvato del mismo. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos siendo hidrolizados en el organismo para dar lugar a compuestos de fórmula (I o II) *per se*. Estos profármacos se administran preferiblemente por vía oral ya que en muchos casos su hidrólisis tiene lugar principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es activo *per se*, o en aquellos casos en que la hidrólisis tiene lugar en la sangre. Entre los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula (I o II) se incluyen alquilobencil<sub>C1-6</sub>, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, C<sub>1-6</sub>alcanoiloxi-C<sub>1-6</sub>alquilo, p. ej., acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, C<sub>1-6</sub>alcocarboniloxi-C<sub>1-6</sub>alquilo, p. ej., metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gluciloximetilo, fenilgluciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos utilizados, por ejemplo, en las técnicas de penicilina y cefalosporina. Estos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

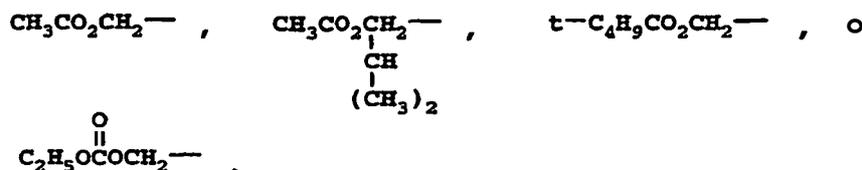
20 Entre los ejemplos de ésteres profármacos se incluyen los grupos siguientes:

(1-alcanoiloxi)alquilo como,



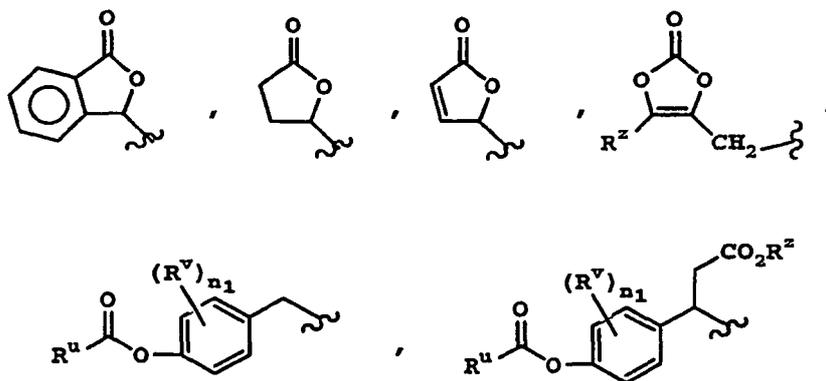
donde R<sup>z</sup>, R<sup>t</sup> y R<sup>y</sup> son H, alquilo, arilo o arilalquilo; sin embargo, R<sup>z</sup>O no puede ser HO.

Entre los ejemplos de estos ésteres profármaco se incluyen:



25

Entre otros ejemplos de ésteres profármacos adecuados se incluyen:



donde  $R^z$  puede ser H, alquilo (como metilo o t-butilo), arilalquilo (como bencilo) o arilo (como fenilo);  $R^v$  es H, alquilo, halógeno o alcoxi,  $R^u$  es alquilo, arilo, arilalquilo o alcoxi, y  $n_1$  es 0, 1 o 2.

5 Para ejemplos adicionales de derivados profármacos, consultar:

a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 112, págs. 309-396, editado por K. Widder, y col. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs" de H. Bundgaard, págs. 113-191); y

10 c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992).

El término tautómero se refiere a los compuestos de fórmula (IA o IIA) y sales de los mismos que pueden existir en sus formas tautoméricas en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reorganizan en consecuencia. Se entenderá que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan presentarse, se incluyen dentro de la invención.

15 Los términos "sal" y "sales" farmacéuticamente aceptables se refieren a sales básicas formadas con bases inorgánicas y orgánicas. Entre estas sales se incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos como sales de litio, sodio y potasio (que son las preferidas); sales de metales alcalinotérreos, como sales de calcio y magnesio; sales con bases orgánicas, como sales similares a aminas (p. ej., sal de dicitclohexilamina, benzatina, N-metil-D-glucamina e hidrabamina); y sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares, e iones bipolares, las denominadas "sales internas". Se prefieren sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables, aunque también son útiles otras sales, p. ej., para el aislamiento o purificación del producto.

Los términos "sal" y "sales" farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de ácido. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido hidroálico, como HCl o HBr, con ácidos carboxílicos fuertes, como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbonos que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, por halógeno, por ejemplo, ácido acético, como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico, como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, como aminoácidos (por ejemplo, ácido aspártico o glutámico o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, como ácidos de alquilo ( $C_{1-4}$ ) o arilsulfónico que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, por halógeno, por ejemplo, ácido metanosulfónico o p-toluensulfónico.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención actual se contemplan, como mezclas o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono, incluyendo cualquier sustituyente o los sustituyentes R. Por consiguiente, los compuestos de fórmulas IA o IIA puede estar en formas enantioméricas o diastereoméricas o como mezclas de ambas. Los procesos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereomeros como materias primas. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, estos pueden separarse mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada.

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

#### Combinaciones

40 Cuando se desee, los compuestos de fórmula IA o IIA pueden usarse en combinación con uno o más tipos distintos de agentes terapéuticos, como inmunodepresores, agentes antitumorales, agentes antiviricos, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, antibióticos, agentes antihiperproliferación vascular, agentes antidepresivos,

agentes hipolipidémicos, agentes reductores de lípidos o agentes moduladores de lípidos, agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, inhibidores de la agregación de plaquetas y/o agentes antiosteoporosis, que pueden administrarse por vía oral en la misma forma de administración, en una forma de administración oral independiente o mediante inyección.

- 5 Entre los inmunodepresores que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula IA o IIA de la invención se incluyen ciclosporinas, por ejemplo, ciclosporina A, micofenolato, interferón beta, deoxispergualina, FK-506 o anti-IL-2.

Entre los agentes antitumorales que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula IA o IIA de la invención se incluyen azatiprina, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, cisplatino, metotrexato, tiotepa, 10 carboplatino y similares.

Entre los agentes antivirales que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula IA o IIA de la invención se incluyen abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidanocina, vidarabina y similares.

Entre los agentes antiinflamatorios que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula IA o IIA de la invención se incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como ibuprofeno, 15 inhibidores de cox-2, como celecoxib, rofecoxib, aspirina, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco sódico, indometacina, piroxicam, esteroideos como prednisona, dexametasona, hidrocortisona, diacetato de triamcinolona, compuestos de oro, como tiomalato sódico de oro, inhibidores de TNF- $\alpha$ , como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor soluble de TNF, y rapamicina (sirólimus o Rapamune) o derivados de los mismos, infliximab (Remicade® de Centocor, Inc.), CTLA-4Ig, LEA29Y, anticuerpos como anti-ICAM-3, anti-receptor de IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti- 20 CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y CD154 (antes "gp39") como anticuerpos específicos para CD40 y/o CD154, proteínas de fusión como etanercept, proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y/o CD154gp39 (p. ej., CD40lg y CD8gp39), inhibidores como los inhibidores de la translocación nuclear, de función NF-kappa B, como deoxispergualina (DSG).

Entre los agentes antifúngicos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de 25 fórmula IA o IIA de la invención se incluyen fluconazol, miconazol, anfotericina B y similares.

Entre los antibióticos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula IA o IIA de la invención se incluyen penicilina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, vancomicina, minociclina, clindamicina y cefalexina.

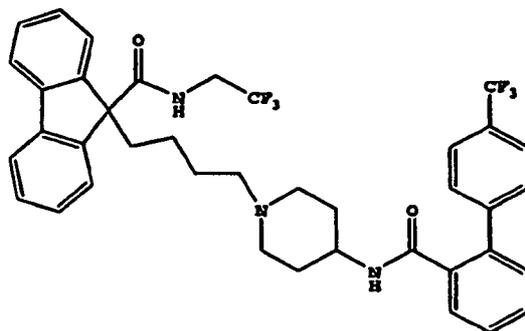
Entre los agentes antihiperproliferación vascular que pueden emplearse opcionalmente con los compuestos de 30 fórmula IA o IIA de la invención se incluyen metotrexato, leflunomida y FK506 (tacrólimus, Prograf).

Entre los agentes hipolipidémicos, reductores de lípidos o moduladores de lípidos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula IA o IIA de la invención pueden incluirse 1, 2, 3 o más inhibidores de MTP, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, derivados del ácido fíbrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de la lipooxigenasa, inhibidores de absorción de colesterol, 35 inhibidores del cotransportador de Na<sup>+</sup>/ácido biliar del ileon, reguladores por incremento de la actividad del receptor de LDL, secuestradores de ácidos biliares y/o ácido nicotínico y derivados de los mismos.

Entre los inhibidores de MTP empleados en este documento se incluyen los descritos en la patente de EE.UU. N° 5.595.872, patente de EE.UU. N° 5.739.135, patente de EE.UU. N° 5.712.279, patente de EE.UU. N° 5.760.246, 40 patente de EE.UU. N° 5.827.875, patente de EE.UU. N° 5.885.983 y la solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 09/175.180 presentada el 20 de octubre de 1998, ahora patente de EE.UU. N° 5.962.440. Se prefiere cada uno de los inhibidores de MTP descritos en cada una de las patentes y solicitudes anteriores.

Entre los inhibidores de MTP más preferidos para ser empleados según la presente invención se incluyen los inhibidores de MTP preferidos según se establece en las patentes de EE.UU. N° 5.739.135 y 5.712.279 y la patente de EE.UU. N° 5.760.246.

45 El inhibidor de MTP más preferido es 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoretoxi)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 sin limitaciones, mevastatina y compuestos relacionados como se describe en la patente de EE.UU. N° 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados como los descritos en la patente de EE.UU. N° 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados como los descritos en la patente de EE.UU. N° 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados como los descritos en las patentes de EE.UU. N° 4.448.784 y 4.450.171. Entre otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que pueden emplearse en este documento se incluyen, pero sin limitaciones, fluvastatina, descrita en la patente de EE.UU. N° 5.354.772, cerivastatina descrita en las patentes de EE.UU. N° 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina descrita en las patentes de EE.UU. N° 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, itavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)) descrito en la patente de EE.UU. N° 5.011.930, visastatina de Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522) descrito en la patente de EE.UU. N° 5.260.440 y compuestos relacionados con estatina descritos en la patente de EE.UU. N° 5.753.675, análogos pirazol de derivados mevalonolactona como se describe en la patente de EE.UU. N° 4.613.610, análogos indeno de derivados mevalonolactona como se describe en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-il sustituido)-alquil]piran-2-onas y derivados de las mismas como se describe en la patente de EE.UU. N° 4.647.576, dicloroacetato SC-45355 de Searle (un derivado 3-sustituido del ácido pentanodiólico), análogos imidazol de mevalonolactona como se describe en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados del ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propan-fosfónico como se describe en la patente francesa N° 2.596.393, derivados pirrol, furano o tiofeno 2,3-disustituídos como los descritos en la solicitud de patente europea N° 0221025, análogos naftilo de mevalonolactona como se describe en el patente de EE.UU. N° 4.686.237, octahidronaftalenos como los descritos en la patente de EE.UU. N° 4.499.289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina) como se describe en la solicitud de patente europea N° 0.142.146 A2 y derivados quinolina y piridina descritos en las patentes de EE.UU. N° 5.506.219 y 5.691.322.

Además, los compuestos de ácido fosfínico útiles como inhibidores de la HMG CoA reductasa adecuados para su uso en este documento se describen en GB 2205837.

Entre los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en este documento se incluyen, pero sin limitaciones, los  $\alpha$ -fosfono-sulfonatos descritos en la patente de EE.UU. N° 5.712.396, los descritos por Biller y col., en J. Med. Chem., Vol. 31, N° 10, págs. 1869-1871 (1988), incluyendo (fosfonil-metil)fosfonatos isoprenoide así como otros inhibidores conocidos de la escualeno sintetasa, por ejemplo, como se describe en las patentes de EE.UU. N° 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, entre otros inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en este documento se incluyen los pirofosfatos terpenoide descritos por P. Ortiz de Montellano y col, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el análogo  $\Delta$  farnesil difosfato y análogos preescualeno pirofosfato (PSQ-PP) como se describe en Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc., 98, 1291-1293 (1976), fosfinilfosfonatos publicados por McClard, R.W. y col, J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5544 (1987) y ciclopropanos publicados por Capson, T.L., defensa de la Tesis doctoral, Dept. Med. Chem. U de Utah, Resumen, Índice, págs. 16, 17, 40-43, 48-51, Resumen (Junio, 1987),

Entre otros agentes hipolipidémicos adecuados para su uso en este documento se incluyen, pero sin limitaciones, derivados del ácido fibrico, como fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bazafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y compuestos relacionados como los descritos en la patente de EE.UU. N° 3.674.836, prefiriéndose probucol y gemfibrozilo, secuestradores de ácidos biliares como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex<sup>®</sup>, Policexide<sup>®</sup>) y colestagel (Sankyo/Geltex), así como lipostabil (Rhône-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado etanolamina N-sustituido), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipostatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina, (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, CL-277.082 y CL-283-546 de American Cyanamid (derivados de urea disustituídos), ácido nicotínico (niacina), acipimox, acifrán, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados poli(dialilmetilamina) como los descritos en la patente de EE.UU. N° 4.759.923, amina cuaternaria de poli(dialildimetilaminocloruro) e iones como los descritos en la patente de EE.UU. N° 4.027.009 y otros agentes de reducción del colesterol en suero conocidos.

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT como se describe en Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in

- hamsters", Nicolosi y col, *Atherosclerosis* (Shannon, Ire) 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 ApoB 100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.* (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6(1), 47-50 (1996); "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause y col, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., *Inflammation: Mediators Pathways* 173-98 (1995), Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic y col., *Curr. Med. Chem.* 1(3), 204-25 1994); "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. 10 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 y col, *Chemtracts: Org. Chem.* 8(6), 359-62 (1995) o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

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

- 15 El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la absorción del colesterol, preferiblemente 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+/ácido biliar del ileon, como se describe en *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999).

- 20 El agente modulador de lípidos puede ser un inhibidor de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) 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, aquellos incluidos en la patente de EE.UU. N°. 5.447.954.

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

Las cantidades y dosis empleadas serán las indicadas en la guía de consulta farmacológica y/o en las patentes especificadas anteriormente.

- Los compuestos de fórmula IA o IIA de la invención se emplearán en una relación de peso con respecto al agente hipolipidémico (si está presente) dentro del intervalo de aproximadamente 500:1 a aproximadamente 1:500, preferiblemente de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100.

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

Las dosis y formulaciones del agente hipolipidémico serán como se describe en las diversas patentes y solicitudes descritas anteriormente.

- 35 Las dosis y formulaciones para el otro agente hipolipidémico que se va a emplear, cuando proceda, serán como las establecidas en la última edición de la guía de consulta farmacológica.

Para la administración oral, puede obtenerse un resultado satisfactorio empleando el inhibidor de MTP en una cantidad dentro del 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 al día.

- 40 Una forma de dosis oral preferida, como comprimidos y cápsulas, contendrá el inhibidor 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 al día.

- 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 cerivastatina en dosis empleados según se indica en la guía de consulta farmacológica, como en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 1 a 2.000 mg, y preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 200 mg.

El inhibidor de la escualeno sintetasa puede emplearse en dosis en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2.000 mg y, preferiblemente, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg.

- 50 Una forma de administración oral preferida, como comprimidos y cápsulas, contendrá el inhibidor de la 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 administración oral preferida, 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.

- 5 El agente hipolipidémico también puede ser un inhibidor de la lipooxigenasa incluyendo un inhibidor de la 15-lipooxigenasa (15-LO) como los derivados benzimidazol según se describe en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO como los descritos en el documento WO 97/12613, isotiazolonas como las descritas en el documento WO 96/38144 e inhibidores de 15-LO, como los descritos por Sendobry y col., "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 y col., "15-Lipoxygenase and its Inhibition A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 5, 11-20 (1999).

Los compuestos de fórmula IA o IIA y el agente hipolipidémico pueden emplearse juntos en la misma forma de administración oral o en formas de administración diferentes tomadas al mismo tiempo.

- 15 Las composiciones descritas anteriormente pueden administrarse en las formas de administración descritas arriba en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces al día. Puede ser recomendable empezar a tratar a un paciente con una combinación a dosis bajas y pasar gradualmente a una combinación de dosis altas.

Los agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina así como niacina y/o colestagel.

- 20 El otro agente antidiabético que puede emplearse opcionalmente en combinación con el compuesto de fórmula IA o IIA puede ser 1, 2, 3 o más agentes antidiabéticos o agentes antihiper glucémicos incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores de la insulina, u otros agentes antidiabéticos que preferiblemente tienen un mecanismo de acción diferente al de los compuestos de fórmula IA o IIA de la invención, que pueden incluir biguanidinas, sulfonilureas, inhibidores de la glucosidasa, agonistas de PPAR  $\gamma$ , como tiazolidindionas, inhibidores de  $\alpha$ 2, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4), inhibidores de SGLT2 y/o meglitinidas, así como insulina y/o péptido 1  
25 similar a glucagón (GLP-1).

El otro agente antidiabético puede ser un agente antihiper glucémico oral, preferiblemente una biguanidina, como metformina o fenformina o sales de las mismas, preferiblemente metformina HCl.

- 30 Cuando el agente antidiabético es una biguanidina, los compuestos de estructura IA o IIA se emplearán en una proporción de peso con respecto a la biguanidina dentro del intervalo de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 10:1, preferiblemente de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 5:1.

- El otro agente antidiabético puede también ser preferiblemente una sulfonilurea como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (descrita en la patente de EE.UU. N° 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas u otros agentes antihiper glucémicos conocidos, que pueden actuar sobre el canal dependiente de ATP de las células  $\beta$ , siendo las preferidas gliburida y glipizida, que pueden administrarse en la  
35 misma forma de administración oral o en formas separadas.

Los compuestos de estructura IA o IIA se emplearán en una proporción de 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.

- 40 El agente antidiabético oral también puede ser un inhibidor de la glucosidasa como acarbosa (descrito en la patente de EE.UU. N° 4.904.769) o miglitol (descrito en la patente de EE.UU. N° 4.639.436), que puede administrarse en las mismas formas de administración oral o en formas separadas.

Los compuestos de estructura IA o IIA se emplearán en una proporción de peso con respecto al inhibidor de la glucosidasa dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 10:1.

- 45 Los compuestos de estructura IA o IIA pueden emplearse en combinación con un agonista de PPAR  $\gamma$  como un agente antidiabético oral tiazolidindiona u otros sensibilizadores de la insulina (que tienen un efecto de sensibilidad a la insulina en pacientes con NIDDM) como troglitazona (Rezulin® de Warner-Lambert, descrito en la patente de EE.UU. N° 4.572.912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (descrito en la patente de EE.UU. N° 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325,  
50 Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) o YM-440 (Yamanouchi), preferiblemente rosiglitazona y pioglitazona.

Los compuestos de estructura IA o IIA se emplearán en una proporción de peso con respecto a la tiazolidindiona dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 10:1.

La sulfonilurea y la tiazolidindiona en cantidades de menos de aproximadamente 150 mg de agente antidiabético oral pueden incorporarse en un único comprimido con los compuestos de estructura IA o IIA.

Los compuestos de estructura IA o IIA también pueden emplearse en combinación con un agente antihiper glucémico como la insulina, o con un péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) como GLP-1(1-36) amida, Gap-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (como se describe en la patente de EE.UU. N° 5.614.492 de Habener, cuya descripción se incorpora a este documento por referencia) así como AC2993 (Amylin) y LY-315902 (Lilly), que puede administrarse mediante inyección, por vía intranasal, inhalación o por dispositivos transdérmicos o bucales.

10 Cuando están presente, la metformina, las sulfonilureas, como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida, y los inhibidores de la glucosidasa acarbosa, miglitol o insulina (inyectable, pulmonar, bucal u oral) pueden emplearse en formulaciones como las descritas anteriormente, y en cantidades y dosis según se indica en la guía de consulta farmacológica (GCF).

Cuando está presente, la metformina o una sal de la misma puede emplearse en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 2.000 mg por día que pueden administrarse en una única dosis o dividido en dosis de una a cuatro veces al día.

15 Cuando está presente, el agente antidiabético tiazolidindiona puede emplearse en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2.000 mg por día que pueden administrarse en una única dosis o dividido en dosis de una a cuatro veces al día.

Cuando está presente, puede emplearse insulina en las formulaciones, cantidades y dosis indicadas en la guía de consulta farmacológica.

20 Cuando están presentes, los péptidos GLP-1 pueden administrarse en formulaciones bucoorales, mediante administración nasal o por vía parenteral como se describe en las patentes de EE.UU. N° 5.346.701 (TheraTech), 5.614.492 y 5.631.224.

25 El otro agente antidiabético también puede ser un agonista doble de PPAR  $\alpha/\gamma$ , como AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) así como los descritos por Murakami y col., "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 Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998).

30 El agente antidiabético puede ser un inhibidor de SGLT2 como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 09/679.027, presentada el 4 de octubre de 2000 empleando dosis como las establecidas en este documento. Se prefieren los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

El agente antidiabético puede ser un inhibidor de  $\alpha P2$  como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 09/391.053, presentada el 7 de septiembre de 1999 y en la solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 09/519.079, presentada el 6 de marzo de 2000, empleando dosis como las establecidas en este documento. Se prefieren los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

35 El agente antidiabético puede ser un inhibidor de DP4, como se describe en la solicitud de EE.UU. N° de serie 09/788.173 presentada el 16 de febrero de 2001, 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) como se describe en Hughes y col., Biochemistry, 38(36),11597-11603,(1999), TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carboxílico) (descrito por Yamada y col, Bioorg & Med. Chem. Lett. 8 1537-1540 (1998), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas como se describe en Ashworth y col., Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, N° 22, pp. 1163-1166 y 2745-2748 (1996) que emplean dosis como las establecidas en las referencias anteriores.

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

45 El compuesto de fórmula IA o IIA se empleará en una proporción de peso con respecto a la meglitinida, agonista PPAR  $\gamma$ , agonista doble PPAR  $\alpha/\gamma$ , inhibidor de  $\alpha P2$ , inhibidor de DP4 o inhibidor de SGLT2 dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 10:1.

50 El otro tipo de agente terapéutico que puede emplearse opcionalmente con un compuesto de fórmula IA o IIA puede ser 1, 2, 3 o más de un agente antiobesidad, incluyendo un agonista adrenérgico beta 3, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina), un inhibidor de  $\alpha P2$ , un agonista del receptor tiroideo y/o un agente anoréctico.

El agonista adrenérgico beta 3 que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula IA o IIA puede ser AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) o CP331648 (Pfizer), u otros agonistas beta 3

conocidos como los descritos en las patentes de EE.UU. Nº 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, siendo los preferidos AJ9677, L750.355 y CP331648.

El inhibidor de la lipasa que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula IA o IIA puede ser orlistat o ATL-962 (Alizyme), siendo el preferido orlistat.

- 5 El inhibidor de recaptación de serotonina (y dopamina) que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula IA y IIA puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokina (Regeneron), siendo los preferidos sibutramina y topiramato.

- El agonista del receptor tiroideo que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula IA o IIA puede ser un ligando del receptor tiroideo como se describe en los documentos WO97/21993 (U. Cal SF),  
 10 WO99/00353 (KaroBio), WO2000039077 (KaroBio, especialmente en el documento prioritario GB98/28442) y en la solicitud provisional de EE.UU. 60/183.223 presentada el 17 de febrero de 2000, con compuestos de las solicitudes de KaroBio y siendo preferida la solicitud provisional de EE.UU.

El agente anoréctico que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula IA o IIA puede ser dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, siendo la preferida dexamfetamina.

- 15 Los diversos agentes antiobesidad descritos anteriormente pueden emplearse en la misma forma de administración con el compuesto de fórmula I o II, o en formas de administración diferentes, en dosis y regímenes generalmente conocidos en la técnica o en la GCF.

- Entre los agentes antihipertensivos que pueden emplearse en combinación con el compuesto de fórmula IA o IIA de la invención se incluyen inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor II de angiotensina, inhibidores de  
 20 NEP/ECA, así como bloqueantes de canales de calcio, bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos y otros tipos de agentes antihipertensivos incluyendo diuréticos.

- Entre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que pueden emplearse en este documento se incluyen aquellos que contienen un resto mercapto (-S) como los derivados de prolina sustituidos, tal como los  
 25 incluidos en la patente de EE.UU. Nº 4.046.889 de Ondetti y col, mencionada anteriormente, con captoprilo, es decir, 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, que es la preferida, y derivados mercaptoacilo de prolinas sustituidas como cualquier de las descritas en la patente de EE.UU. Nº 4.316.906 siendo el preferido zefenopril.

Otros ejemplos de inhibidores de la ECA que contienen mercapto y pueden emplearse en este documento son rentiaprilo (fentiaprilo, Santen) descrito en Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131 (1983); así como pivoprilo y YS980.

- Entre otros ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que pueden emplearse en este  
 30 documento se incluyen cualquiera de los descritos en la patente de EE.UU. Nº 4.374.829 mencionada anteriormente, siendo el preferido la N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)-L-alanil-L-prolina, es decir, enalaprilo, cualquier de los amino o iminácidos fosfonato sustituidos o sus sales, descritos en la patente de EE.UU. Nº 4.452.790, siendo el preferido (S)-1-[6-amino-2-[[hidroxi-(4-fenilbutil)fosfinil]oxil-1-oxohexil]-L-prolina o (ceronaprilo), fosfinilalcanoil prolinas descritas en la patente de EE.UU. Nº 4.168.267 mencionadas anteriormente siendo preferido fosinopril, cualquiera de las  
 35 prolinas fosfinilalcanoil sustituidas descritas en la patente de EE.UU. Nº 4.337.201, y los fosfonamidatos descritos en la patente de EE.UU. Nº 4.432.971 descrita anteriormente.

- Entre otros ejemplos de inhibidores de la ECA que pueden emplearse en este documento se incluyen el compuesto BRL 36.378 de Beecham como se describe en las solicitudes de patente europea Nº 80822 y 60668; MC-838 de Chugai descrito en el documento C.A. 102:72588v y en Jap. J. Pharmacol. 40:373 (1986); CGS 14824 (ácido 3-[(1-  
 40 ethoxycarbonil-3-fenil-(1S)-propil]amino)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1-(3S)-benzazepin-1 acético HCl) descrito en la patente de Reino Unido Nº 2103614 y CGS 16.617 (ácido 3(S)-[[[(1S)-5-amino-1-carboxipentil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-etanóico) descrito en la patente de EE.UU. Nº 4.473.575 ambos de Ciba-Geigy; cetaprilo (alaceprilo, Dainippon) descrito en Eur. Therap. Res. 39:671 (1986); 40:543 (1986); ramiprilo (Hoechst) descrito en la patente europea Nº 79-022 y en Curr. Ther. Res. 40:74 (1986); Ru 44570 (Hoechst) descrito en  
 45 Arzneimittelforschung 34:1254 (1985), cilazaprilo (Hoffman-LaRoche) descrito en J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39 (1987); R 31-2201 (Hoffman-LaRoche) descrito en *FEBS Lett.* 165:201 (1984); lisinopril (Merck), indalaprilo (delaprilo) descrito en la patente de EE.UU. Nº 4.385.051; indolaprilo (Schering) descrito en J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643-655 (1983), espiraprilo (Schering) descrito en Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Supl. 5):173 (1986); perindoprilo (Servier) descrito en Eur. J. Clin. Pharmacol. 31:519 (1987); quinaprilo (Warner-Lambert) descrito en la  
 50 patente de EE.UU. Nº 4.344.949 y CI925 (Warner-Lambert) (ácido [3S-[2[R(\*)R(\*)]]3R(\*)]-2-[2-[[1-(etoxi-carbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-3-isoquinolinecarboxílico HCl) descrito en Pharmacologist 26:243, 266 (1984) y WY-44221 (Wyeth) descrito en J. Med. Chem. 26:394 (1983).

Los inhibidores de la ECA preferidos son captoprilo, fosinopril, enalaprilo, lisinopril, quinaprilo, benazeprilo, fentiaprilo, ramiprilo y moexiprilo.

- 55 Los inhibidores de NEP/ECA también pueden emplearse en este documento ya que poseen actividad inhibidora de la endopeptidasa neutra (NEP) y actividad inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Entre los

ejemplos de inhibidores de NEP/ECA adecuados para su uso en este documento se incluyen los descritos en las patentes de EE.UU. N° 5.362.727, 5.366.973, 5.225.401, 4.722.810, 5.223.516, 4.749.688, patente de EE.UU. N° 5.552.397, patente de EE.UU. N° 5.504.080, patente de EE.UU. N° 5.612.359, patente de EE.UU. N° 5.525.723, solicitud de patente europea 0599.444, 0481.522, 0599.444, 0595.610, solicitud de patente europea 0534363A2, 5 534.396 y 534.492 y la solicitud de patente europea 0629627A2.

Se prefieren los inhibidores NEP/ECA y las dosis de los mismos que se designan como preferidos en las patentes/solicitudes anteriores cuyas patentes de EE.UU. se incorporan a este documento por referencia; 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 (gemopatrilato)) y CGS 30440.

10 Entre los antagonistas del receptor de la angiotensina II (también denominados en este documento como antagonistas de angiotensina II o antagonista AII) adecuados para su uso en este documento se incluyen, pero sin limitaciones, irbesartán, losartán, valsartán, candesartán, telmisartán, tasosartán o eprosartán, siendo los preferidos irbesartán, losartán o valsartán.

Una forma de dosis oral preferida, como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la ECA o el antagonista 15 AII en una cantidad dentro del 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 la ECA, el antagonista de angiotensina II o el inhibidor de NEP/ECA se emplearán en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,005 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg 20 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 con vehículos convencionales, como agua destilada, solución salina, solución de Ringer u otros vehículos convencionales.

Se apreciará que las dosis preferidas del inhibidor de la ECA y de antagonista de AII así como de otros antihipertensivos descritos en este documento serán como se establece en la última edición de la Guía de Consulta 25 Farmacológica (GCF).

Otros ejemplos de agentes antihipertensivos preferidos adecuados para su uso en este documento son omapatrilat (Vanlev<sup>®</sup>), besilato de amlodipina (Norvasc<sup>®</sup>), prazosina HCl (Minipress<sup>®</sup>), verapamilo, nifedipina, nadolol, diltiazem, felodipina, nisoldipina, isradipina, nicardipina, atenolol, carvedilol, sotalol, terazosina, doxazosina, propranolol y clonidina HCl (Catapres<sup>®</sup>).

30 Entre los diuréticos que pueden emplearse en combinación con los compuestos de fórmula IA o IIA se incluyen hidroclorotiazida, torasemida, furosemida, espirbnolactona e indapamida.

Entre los agentes antiplaquetarios que pueden emplearse en combinación con los compuestos de fórmula IA o IIA de la invención se incluyen aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipyridamol, abciximab, tirofiban, eptifibatida, anagrelida e ifetrobán, prefiriéndose clopidogrel y aspirina.

35 Los fármacos antiplaquetarios pueden emplearse en las cantidades indicadas en la GCF. Ifetrobán puede emplearse en las cantidades establecidas en la patente de EE.UU. N° 5.100.889.

Entre los agentes antiosteoporosis adecuados para su uso en este documento en combinación con los compuestos de fórmula IA o IIA de la invención se incluyen hormona paratiroidea o bisfosfonatos, como MK-217 (alendronato) (Fosamax<sup>®</sup>).

40 Por consiguiente, una realización de la presente invención incluye una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IA) o (IIA) y un inmunosupresor, un agente antitumoral, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un antibiótico, un agente antihiperproliferación vascular, un agente antidepresivo, un agente reductor de lípidos, un agente modulador de lípidos, un agente antidiabético, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un inhibidor de la agregación plaquetaria y/o un agente antiosteoporosis,

45 donde el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de una biguanidina, una sulfonilurea, un inhibidor de la glucosidasa, un agonista de PPAR  $\gamma$ , un agonista doble de PPAR  $\alpha/\gamma$ , un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DP4, un inhibidor de  $\alpha P2$ , un sensibilizador de insulina, un péptido 1 similar a glucagón (GLP-1), insulina y/o una meglitinida, donde el agente antiobesidad es un agonista adrenérgico beta 3, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de recaptación de serotonina (y dopamina), un agonista del receptor tiroideo, un inhibidor de  $\alpha P2$  y/o un agente anoréctico, donde el

50 agente reductor de lípidos es un inhibidor de MTP, un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un derivado del ácido fibrico, un regulador por incremento de la actividad del receptor LDL, un inhibidor de la lipooxigenasa, o un inhibidor de ACAT, donde el agente antihipertensivo es un inhibidor de la ECA, antagonista del receptor de angiotensina II, inhibidor de NEP/ECA, bloqueante de canales de calcio y/o bloqueantes adrenérgico- $\beta$ . Las más preferidas son combinaciones farmacéuticas en las que el agente antidiabético es 1, 2, 3 o

55 más de metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, GI-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, donde el agente antiobesidad es orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axokina, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina y/o mazindol, donde el agente reductor de lípidos es pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, itavastatina, visastatina, fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, avasimiba, TS-962, MD-700, colestagel, niacina y/o LY295427, donde el agente antihipertensivo es un inhibidor de la ECA que es captoprilo, fosinoprilo, enalaprilo, lisoniprilo, quinaprilo, benazeprilo, fentiapirilo, ramiprilo o moexiprilo, un inhibidor de NEP/ECA que es omapatrilat, 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;
- 10 besilato de amlodipina, prazosina HCl, verapamilo, nifedipina, nadolol, propanolol, carvedilol o clonidina HCl, donde el inhibidor de la agregación plaquetaria es aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol o ifetrobán;
- el inmunodepresor es una ciclosporina, micofenolato, interferón beta, deoxisperguina, FK-506 o Anti-IL-2;
- el agente antitumoral es azatiprina, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, cisplatino, metotrexato, tiotepa o carboplatino;
- el agente antiviral es abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidancocina o vidarabina y
- 15 el fármaco antiinflamatorio es ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco sódico, indometacina, piroxicam, prednisona, dexametasona, hidrocortisona o diacetato de triamcinolona.

Las dosis empleadas para los fármacos anteriores serán según se establece en la guía de consulta farmacológica.

#### Formulaciones farmacéuticas

- La composición farmacéutica de la invención incluye un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto de la presente invención y que no destruye la actividad farmacéutica del mismo. Entre los transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen, pero sin limitaciones, los siguientes: intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes ("SEDDS") como d(-)-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato),
- 25 tensioactivos utilizados en formas de administración farmacológica como Tweens u otras matrices poliméricas de administración similares, proteínas séricas como albúmina sérica humana, sustancias tamponadoras como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato potásico de hidrógeno, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol,
- 30 carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno y lanolina. También pueden usarse ciclodextrinas como  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil- $\beta$ -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 descritos a continuación y
- 35 pueden formularse, por ejemplo, emplean vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) según técnicas como aquellas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

- Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, por
- 40 vía oral, como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos, por vía sublingual, bucal, parenteral, por ejemplo mediante técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (p. ej., como soluciones o suspensiones inyectables estériles acuosas o no acuosas), por vía nasal como mediante aerosol para inhalación; por vía tópica, como en forma de crema o pomada; o por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios; en formulaciones de unidad de dosis que contiene vehículos o diluyentes no tóxicos farmacéuticamente
- 45 aceptables. Los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, administrarse en una forma adecuada para la liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada pueden conseguirse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que incluyan los compuestos de la invención o, especialmente en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los compuestos de la invención pueden administrarse también en forma de liposomas.

- 50 Entre los ejemplos de composiciones para la administración oral se incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido algínico o alginato sódico como agentes de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y agentes edulcorantes o aromatizantes, como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes,
- 55 modificador de la viscosidad, diluyentes y lubricantes como los conocidos en la técnica. Los compuestos actuales pueden también administrarse a través de la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Las tabletas, los comprimidos o los comprimidos liofilizados son ejemplos de formas que pueden usarse. Entre los ejemplos de

composiciones se incluyen aquellas en las que los compuestos de la invención se formulan con diluyentes que se disuelven rápidamente como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También pueden incluirse en estas formulaciones excipientes de alto peso molecular como celulosas (Avicel) o polietilenglicoles (PEG). Estas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión mucosa como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (CMCS), copolímero de anhídrido maleico (p. ej., Gantrez) y agentes para controlar la liberación como un copolímero poliacrílico (p. ej., Carbopol 934). También pueden añadirse agentes lubricantes, deslizantes, aromatizantes, colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Entre los ejemplos de composiciones para administración mediante aerosol nasal o inhalación se incluyen soluciones salinas que pueden contener, por ejemplo, alcohol de bencilo u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para aumentar la biodisponibilidad, y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes como los conocidos en la técnica.

Entre los ejemplos de composiciones para la administración parenteral se incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o solventes adecuados no tóxicos aceptables por vía parenteral, como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución de cloruro sódico isotónico u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico. El término "parenteral" según se usa en este documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Entre los ejemplos de composiciones para administración rectal se incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales, aunque se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Entre los ejemplos de composiciones para administración tópica se incluyen un vehículo tópico como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por un experto en la materia, e incluye ejemplos de cantidades de dosis para un humano adulto de aproximadamente 0,1 a 500 mg/kg de peso corporal de principio activo al día; o entre 5 y 2.000 mg al día que pueden administrarse en forma de una dosis única o en formar dosis divididas individuales, como de 1 a 5 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de administración para un sujeto en particular puede variar y dependerá de diversos factores como la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de la acción de este compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, la tasa de excreción, politerapia e intensidad de la afección en particular. Entre los sujetos preferidos para el tratamiento se incluyen animales, más preferiblemente especies de mamíferos, como humanos y animales domésticos, tales como perros, gatos y similares.

Una cápsula típica para la administración oral contiene compuestos de estructura IA o IIA (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de 60 mesh y se empaqueta dentro de una cápsula de gelatina N° 1.

Una preparación inyectable típica se produce colocando en condiciones asépticas 250 mg de los compuestos de estructura IA o IIA dentro de un vial, liofilizándolo en condiciones asépticas y sellándolo. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica para obtener una preparación inyectable.

Los compuestos de fórmula (IA o IIA) de la invención son moduladores del receptor de glucocorticoides como se muestra por su capacidad para unirse a receptores de glucocorticoides en los ensayos de unión a GR o mediante su capacidad para inhibir la actividad de AP-1 como se indica en los ensayos de transrepresión celular y produce una transactivación de nula a mínima según se indica en los ensayos de transrepresión celular.

Los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos descritos en los ejemplos de la misma, han sido probados en al menos uno de los ensayos descritos a continuación y tienen actividad de inhibición del receptor de glucocorticoides (RG)/dexametasona (Dex) (>25% a 10  $\mu$ M, preferiblemente >95% a 10  $\mu$ M) y/o actividad de inhibición de AP-1 ( $EC_{50}$  menor de 15  $\mu$ M).

Se describen ensayos idénticos y/o similares en la solicitud provisional en trámite junto con esta N° 60/396.907, presentada el 18 de julio de 2002.

Ensayo de unión a GR (Dex)

Para determinar la unión de los compuestos al sitio I del receptor de glucocorticoides, se usó un kit comercial (kit de ensayo de competencia de receptor del glucocorticoides, Panvera Co., Madison, WI). Brevemente, se mezcló un lisado celular que contenía el receptor de glucocorticoides humano de longitud completa expresado recombinantemente con un glucocorticoide marcado con fluorescencia (FITC-dexametasona 4 nM) más o menos la

molécula de ensayo. Tras una hora a temperatura ambiente, se determinó la polarización de fluorescencia (PF) de las muestras. La PF de una mezcla del receptor, sonda de fluorescencia (es decir, FITC-dexametasona) y dexametasona 1 mM representaba la fluorescencia de fondo o la inhibición del 100%, mientras que la PF de la mezcla sin dexametasona se tomó como la unión del 100%. El porcentaje de inhibición de las moléculas del ensayo se comparó a continuación al de la muestra con dexametasona 1 mM y se expresó como % relativo de la actividad de unión siendo la dexametasona el 100% y la ausencia de inhibición el 0%. Las moléculas de ensayo se analizaron en el intervalo de concentración de 0,1 nM a 40  $\mu$ M.

Los ensayos de unión al sitio I para cualquier NHR (receptor de hormona nuclear) se realizan de forma similar a la anterior. Se usa como fuente del NHR un lisado celular o un NHR purificado apropiado. La sonda de fluorescencia y el competidor no marcado son apropiadas para el NHR específico, es decir, son ligandos del 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 la línea celular A549 que se transfectó de forma estable con un plásmido que contenía 7 sitios AP-1 de unión a ADN (plásmido pAP-1-Luc, Stratagene Co. La Jolla, CA) seguidos del gen para la luciferasa. Las células se activaron con 10 ng/ml de ácido forbol mirístico (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 luciferasa en la célula. Después de 10 minutos de incubación del reactivo luciferasa con las células, se midió la luminiscencia en un contador de luminiscencia TopCount. La represión de la actividad AP-1 se calculó como la disminución del porcentaje en la señal inducida sólo por PMA. Las moléculas de ensayo se analizaron en el intervalo de concentración de 0,1 nM a 40  $\mu$ M. Las  $EC_{50}$  se determinaron usando la curva patrón de procedimientos de ajuste como el ajuste Excel (Microsoft Co.). La  $EC_{50}$  es la concentración de molécula de ensayo a la que se produce una represión del 50% de la inhibición máxima de transcripción, es decir, una reducción del 50% de la actividad AP-1.

También puede usarse otros indicadores y líneas celulares en un ensayo de transrepresión celular. Se realiza un ensayo similar en el que se mide la actividad NF- $\kappa$ B. Se usa un plásmido que contiene sitios de unión de NF- $\kappa$ B al ADN, como pNF- $\kappa$ B-Luc, (Stratagene, LaJolla CA) y se usa PMA u otro estímulo, como TNF- $\alpha$  o lipopolisacárido, para activar la ruta del NF- $\kappa$ B. Pueden usarse ensayos de NF- $\kappa$ B similares a los descritos en Yamamoto K., y col., J Biol Chem 29 dic;270(52):31315-20 (1995).

Los ensayos de transrepresión celular descritos anteriormente pueden usarse para medir la transrepresión mediante cualquier NHR. Un experto en la materia entenderá que los ensayos requerirán de la adición de compuestos, como un estímulo (p. ej., PMA, lipopolisacáridos, TNF- $\alpha$ , etc.) que inducirá la transcripción mediada por AP-1 o NF- $\kappa$ B. Adicionalmente, la transrepresión mediada por GR puede medirse mediante el ensayo descrito en Palvimo JJ, y col., J Biol Chem Sep 27;271(39):24151-6 (1996), y la transrepresión mediada por PR puede medirse mediante en ensayo descrito en Kalkhoven E., y col. J Biol Chem Mar 15;271(11):6217-24 (1996).

#### Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se usan en este documento a lo largo de la memoria descriptiva y de los ejemplos:

Ph = fenilo

Bn = bencilo

t-Bu = butilo terciario

Me = metilo

Et = etilo

TMS = trimetilsililo

TMSN<sub>3</sub> = trimetilsililazida

TBS = terc-butildimetilsililo

Fmoc = fluorenilmetoxicarbonilo

Boc = terc-butoxicarbonilo

Cbz = carbobenziloxi, carbobenzoxi o benziloxicarbonilo

THF = tetrahidrofurano

Et<sub>2</sub>O = éter de dietilo

hex = hexanos

- EtOAc = acetato de etilo  
 DMF = dimetilformamida  
 MeOH = metanol  
 EtOH = etanol
- 5 i-PrOH = isopropanol  
 DMSO = dimetilsulfóxido  
 DME = 1,2 dimetoxietano  
 DCE = 1,2 dicloroetano  
 HMPA = triamida del ácido hexametil fosfórico
- 10 HOAc or AcOH = ácido acético  
 TFA = ácido trifluoroacético  
 TFAA = anhídrido trifluoroacético  
 i-Pr<sub>2</sub>NEt = diisopropiletilamina  
 Et<sub>3</sub>N = trietilamina
- 15 NMM = N-metil morfolina  
 DMAP = 4-dimetilaminopiridina  
 NaBH<sub>4</sub> = borohidruro sódico  
 NaBH(OAc)<sub>3</sub> = triacetoxiborohidruro sódico  
 DIBALH = hidruro diisobutilo de aluminio
- 20 LAH o LiAlH<sub>4</sub> = hidruro de aluminio y litio  
 n-BuLi = n-butillitio  
 LDA = diisopropilamida de litio  
 Pd/C = paladio sobre carbono  
 PtO<sub>2</sub> = óxido de platino
- 25 KOH = hidróxido potásico  
 NaOH = hidróxido sódico  
 LiOH = hidróxido de litio  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = carbonato potásico  
 NaHCO<sub>3</sub> = bicarbonato sódico
- 30 DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno  
 EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCLHCl) o EDAC = clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)  
 HOBT o HOBT.H<sub>2</sub>O = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol  
 HOAT=1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
- 35 Reactivo BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris (dimetilamino) fosfonio  
 NaN(TMS)<sub>2</sub> = hexametildisilazida sódica o bis(trimetilsilil)amida sódica  
 Ph<sub>3</sub>P = trifenilfosfina

Pd(OAc)<sub>2</sub> = acetato de paladio

(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd<sup>0</sup> = tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)

DEAD = azodicarboxilato de dietilo

DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo

5 Cbz-Cl = cloroformato de bencilo

CAN = nitrato cérico de amonio

SAX = intercambiador aniónico fuerte

SCX = intercambiador catiónico fuerte

Ar = argón

10 N<sub>2</sub> = nitrógeno

min = minuto(s)

h = hora(s)

l = litro

ml = mililitro

15 μL = microlitro

g = gramo(s)

mg = miligramo(s)

mol = moles

mmol = milimol(es)

20 meq = miliequivalente

TA = temperatura ambiente

sat = saturado

ac. = acuoso

TLC = cromatografía en capa fina

25 HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

EM/CL = espectroscopia de masas/cromatografía líquida de alta resolución

EM o Esp. Mas = espectroscopia de masas

RMN = resonancia magnética nuclear

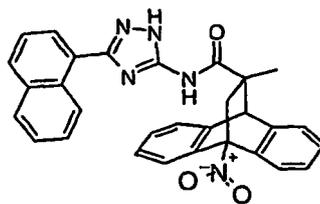
Datos del espectro de RMN: s = singlete, d = doblete; m = multiplete; a = ancho, t = triplete, pf = punto de fusión

### 30 Ejemplos

En los Ejemplos siguientes se muestran realizaciones de los compuestos y de las materias primas de la invención, y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones.

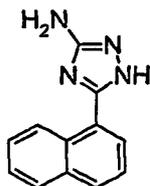
#### Ejemplo 1

15-metil-N-[3-(1-naftil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-8-nitrotetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexano-15-  
35 carboxamida



Etapa a:

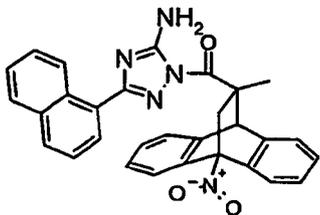
5-(naftalen-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina



- 5 A una mezcla en agitación de nitrato de N-aminoguanidina (2,74 g, 20 mmol) y metanol anhidro (25 ml) enfriado a 0°C se le añadió gota a gota una solución de metóxido sódico (al 25% en metanol, 4,57 ml, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min antes de añadir 1-naftoato de metilo (0,93 g, 5 mmoles). A continuación, la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, a TA durante 10 min, a 70°C durante 22 h y a 75°C durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió y diluyó con 10 ml de agua. La concentración al vacío produjo una solución ligeramente opaca  
10 que se acidificó a pH = 3-4 con una solución acuosa de HCl. El sólido obtenido se filtró, lavó con agua y trituroó con etanol para obtener 0,55 g (rendimiento del 52%) de 5-(naftalen-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amino como un sólido de color amarillo. (M+H)<sup>+</sup> = 211,16.

Etapa b:

- 1-[(15-metil-8-nitrotetraciclo[6.6.2.0<sup>2.7</sup>.0<sup>9.14</sup>]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-il)carbonil]-3-(1-naftil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina



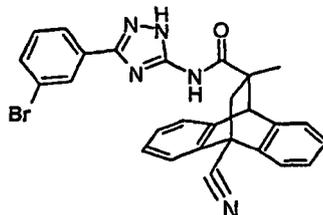
- A una solución en agitación de ácido 15-metil-8-nitrotetraciclo[6.6.2.0<sup>2.7</sup>.0<sup>9.14</sup>]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-carboxílico (22 mg, 0,07 mmoles, preparado según el documento WO04009017), 1-hidroxibenzotriazol (14 mg, 0,11 mmoles) y N-etil-N,N-diisopropilamina (0,25 ml) en acetonitrilo anhidro (2 ml) se añadió EDCI (34 mg, 0,18 mmoles)  
20 a TA bajo atmósfera de argón. Tras agitar la mezcla a TA durante 10 min, se añadió 5-(naftalen-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (22 mg, 0,1 mmoles). La mezcla reacción se agitó a TA durante la noche y a 80°C durante 1 h. Tras eliminar los solventes, el residuo se separó entre cloruro de metileno y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentraron y purificaron mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 33 mg (rendimiento del 94%) del  
25 compuesto del título como un sólido de color blanco. (M+H)<sup>+</sup> = 502,26.

Etapa c:

- A una solución de 1-[(15-metil-8-nitrotetraciclo[6.6.2.0<sup>2.7</sup>.0<sup>9.14</sup>]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-il)carbonil]-3-(1-naftil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (6 mg, 0,01 mmoles) en THF anhidro (1,5 ml) se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 2 mg, 0,05 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 30 min antes de añadir una solución  
30 acuosa saturada de clorhidrato de amonio para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por HPLC (columna YMC S5 ODS de 20x100 mm, 10-90% de metanol acuoso durante 10 minutos que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%, 20 ml/min, controlado a 220 nm) produjo 1 mg (rendimiento del 20%) del Ejemplo 1. (M+H)<sup>+</sup> = 502,12. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,89 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,10-  
35 7,29 (m, 8H), 4,31 (s, 1H), 3,32 (d, J = 12 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 12 Hz, 1H), 1,09 (s, 3H).

**Ejemplo 2**

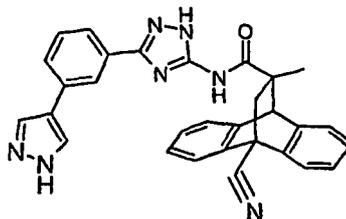
*N*-[3-(3-bromofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-8-ciano-15-metiltetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-carboxamida



- 5 El compuesto 16-[[5-amino-3-(3-bromofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]carbonil]-16-metiltetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-1-carbonitrilo, preparado según los procedimientos (a) y (b) del Ejemplo 1, (500 mg, 0,98 mmoles) se trató con ácido 3-piridinsulfónico (320 mg, 2 mmoles) y dimetilsulfona (3,2 g) y, a continuación, se calentó a 160°C bajo atmósfera de argón durante 2 h. La purificación por HPLC (columna YMC S5 ODS de 20x100 mm, 10-90% de metanol acuoso durante 10 minutos que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 %, 20 ml/min, controlado a 220 nm) produjo 96 mg (rendimiento del 19%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. (M+H)<sup>+</sup> = 512,05. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,69 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,51-7,62 (m, 4H), 7,31-7,43 (m, 4H), 7,26 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 3,37 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1,86 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1,32 (s, 3H).

**Ejemplo 3**

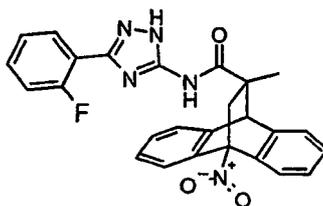
- 15 8-ciano-15-metil-*N*-[3-[3-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]tetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-carboxamida



- Una mezcla de *N*-[3-(3-bromofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-8-ciano-15-metiltetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-carboxamida (10 mg, 0,02 mmoles, ejemplo 2), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (12 mg, 0,06 mmoles), solución acuosa de fosfato potásico (2 M, 0,01 ml, 0,04 mmoles), solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 0,08 ml, 0,08 mmoles) y DMF (0,3 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min antes de añadir tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5 mg, 0,004 mmoles). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno durante 10 min y, a continuación, se calentó a 140°C durante 30 min en un microondas. La concentración y purificación por HPLC (columna YMC S5 ODS de 20x100 mm, 10-90% de metanol acuoso durante 10 minutos que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%, 20 ml/min, controlado a 220 nm) produjo 3,5 mg (rendimiento del 30%) del Ejemplo 3 como una sal del ácido fluoroacético. (M+H)<sup>+</sup> = 498,27. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,17 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,78 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,34-7,60 (m, 5 H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,03-7,15 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 3,26 (d, 1H), 1,67 (d, 1H), 1,12 (s, 3H).

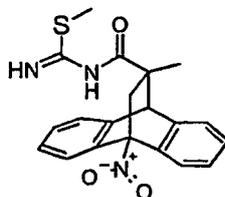
**Ejemplo 4**

- 30 *N*-[3-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-15-metil-8-nitrotetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-carboxamida



Etapa a:

*N*-[(15-metil-8-nitrotetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-il)carbonil]imidotiocarbamato de metilo



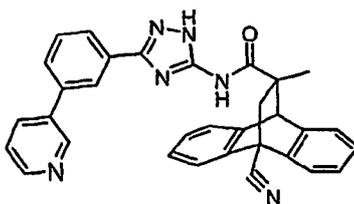
A una solución de ácido 15-metil-8-nitrotetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-carboxílico (618 mg, 2,0 mmoles) en *N,N*-dimetilformida (2 gotas) y cloruro de metileno anhidro (20 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,44 ml, 5 mmoles) a TA bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h y, a continuación, se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se concentró. El residuo se redisolvió en cloruro de metileno (10 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla bien agitada de sulfato de *S*-metilisotiourea (560 mg), cloruro de metileno (10 ml) y solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 5 ml, 5 mmoles) a 10 °C. Después de agitar la mezcla enérgicamente a 0°C durante 1 h, se añadió entonces agua. La solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno se lavó con salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La concentración proporcionó 735 mg (rendimiento del 99%) de un sólido incoloro que se usó como tal para la etapa siguiente sin purificación adicional. (M+H)<sup>+</sup> = 382,18.

Etapa b:

15 Una mezcla de *N*-[(15-metil-8-nitrotetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-il)carbonil]imidotiocarbamato de metilo (15 mg, 0,04 mmoles), 2-fluorobenzohidrazida (6 mg, 0,04 mmoles), *p*-toluensulfonato de piridinio (15 mg, 0,06 mmoles) y piridina anhidro (0,02 ml) se calentó a 120°C durante 20 h bajo atmósfera de argón. La concentración y purificación por HPLC (columna YMC S5 ODS de 20x100 mm, 10-90% de metanol acuoso durante 10 minutos que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 %, 20 ml/min, controlado a 220 nm) produjo 11 mg (rendimiento del 47%) del Ejemplo 4 como una sal del ácido fluoroacético. (M+H)<sup>+</sup> = 470,16. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,91 (t, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,02-7,30 (m, 9H), 4,72 (s, 1H), 3,49 (d, *J* = 12, 1H), 1,86 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1,11 (s, 3H).

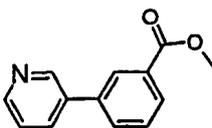
### Ejemplo 5

(*S*)-8-ciano-15-metil-*N*-[3-(3-piridin-3-ilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]tetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-carboxamida



Etapa a:

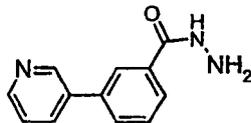
3-(piridin-3-il)benzoato de metilo



30 A una suspensión de ácido 3-(piridin-3-il)benzoico (0,8 g, 4 mmoles) y *N,N*-dimetilformamida (2 gotas) en cloruro de metileno anhidro (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,42 ml, 4,8 mmoles) a 0°C bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a TA durante 3,5 h y, a continuación, se concentró. El sólido de color amarillo obtenido se disolvió en metanol anhidro (20 ml) a 0°C. Tras agitar a TA durante 30 min, la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La concentración produjo 0,84 g (rendimiento del 99%) de 3-(piridin-3-il)benzoato de metilo como un sólido amarillo. (M+H)<sup>+</sup> = 214,16.

Etapa b:

## 3-(piridin-3-il)benzohidracina



A una solución en agitación de 3-(piridin-3-il)benzoato de metilo (190 mg, 0,89 mmoles) en metanol anhidro (1 ml) se le añadió hidracina (0,07 ml). La solución se agitó a TA durante la noche antes de añadir éter etílico. El sólido se filtró y lavó con éter etílico para obtener 67 mg (rendimiento del 35%) de 3-(piridin-3-il)benzohidracina como un sólido de color blanco. Se recuperaron 120 mg adicionales del producto a partir del filtrado. (M+H)<sup>+</sup> = 214,13

## Etapa c:

A una solución en agitación de ácido (S)-8-ciano-15-metiltetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-carboxílico (29 mg, 0,1 mmoles, documento WO04009017), trietilamina (0,17 ml, 0,12 mmoles) en tolueno anhidro (0,5 ml) se añadió difenilfosforilazida (0,026 ml, 0,12 mmoles) a 0°C bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min y TA durante 1 h. La solución transparente resultante se añadió a una mezcla bien agitada de sulfato de S-metilisotiurea (35 mg), éter de etilo (0,5 ml) y solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 0,25 ml, 0,25 mmoles) a 0°C. Después de que la mezcla se agitó enérgicamente a 0°C durante 1 h y a TA durante 2h, se añadió agua y la solución acuosa se extrajo con éter de etilo. Los extractos del éter se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo incoloro se mezcló con 3-(piridin-3-il)benzohidracina (21 mg, 0,1 mmoles), ácido (1R)-(-)-10-camforsulfónico (35 mg, 0,15 mmoles) y piridina (0,4 ml). La mezcla se calentó a 120°C durante 20 h. La concentración, purificación por HPLC (columna YMC S5 ODS de 20x100 mm, 10-90% metanol acuoso durante 10 minutos que contenía ácido acético al 0,1%, 20 ml/ml, controlado a 220 nm), neutralización de la sal de ácido trifluoroacético con bicarbonato sódico acuoso saturado y extracción con acetato de etilo produjo 29 mg (rendimiento del 57%) del Ejemplo 5, como un sólido de color blanco. (M+H)<sup>+</sup> = 509,24. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,79 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,74 (d J = 8 Hz, 1H), 7,47-7,63 (m, 5H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,23 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,41 (d, J = 12 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 12 Hz, 1H), 1,33 (s, 3H).

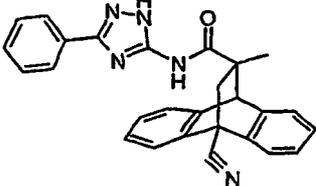
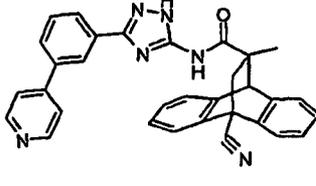
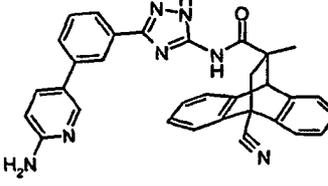
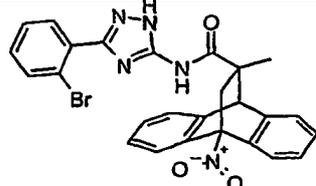
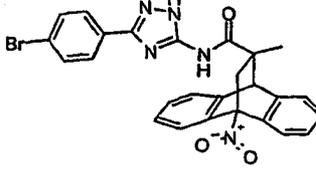
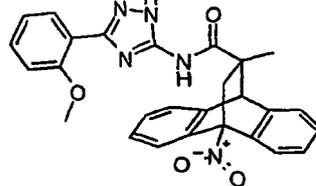
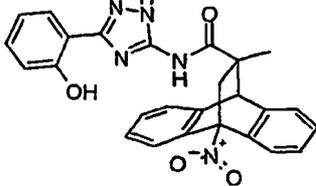
## Ejemplos 6 a 32

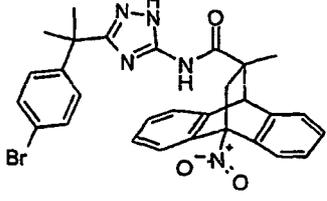
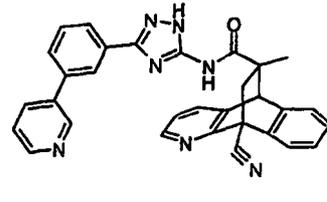
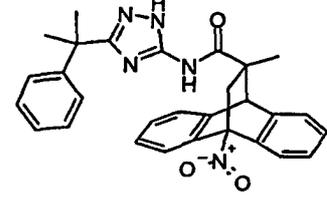
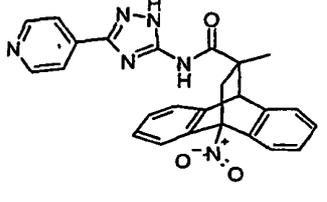
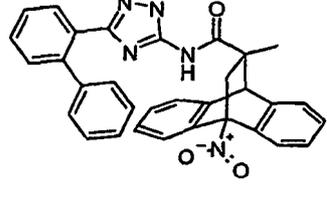
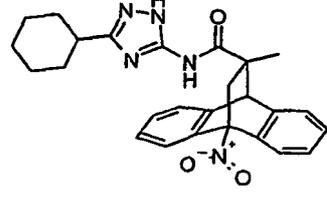
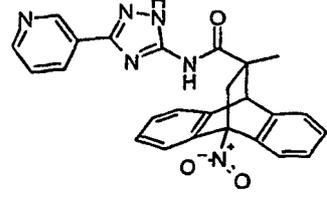
Los ejemplos 6 a 32, descritos en la Tabla 1, se prepararon mediante una de las vías descritas en los ejemplos 1-5 anteriores.

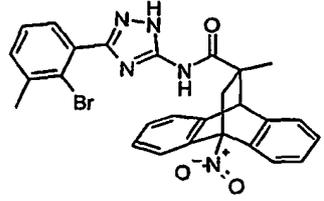
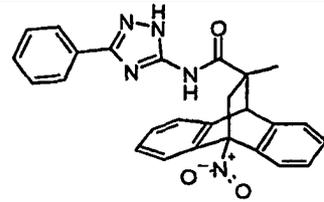
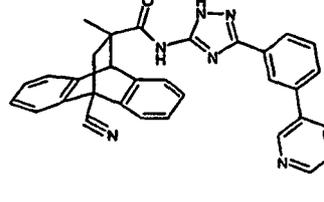
Tabla 1

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención en CL (min) /columna*	EM-CL [M+H] <sup>+</sup>	Procedimiento del ejemplo
6		3,71/A	496,18	1
7		3,76/A	466,15	2
8		4,20/A	528,24	2

9		3,95/A	482,29	2
10		4,10/A	532,02	2
11		3,39/A	529,23	3
12		4,28/A	534,24	3
13		4,02/A	547,24	3
14		3,76/A	586,21	3
15		3,89/A	565,29	3

16		3,74/A	432,31	3 subproducto
17		3,32/B	509,26	3
18		3,07/A	524,27	3
19		3,74/A	532,15	4
20		4,02/A	532,13	4
21		3,55/A	482,17	4
22		3,76/A	468,15	4

23		4,05/A	572,10	2
24		2,56/A	510,18	4
25		3,83/A	494,17	3 Subproducto
26		2,94/A	453,17	4
27		3,92/A	528,17	4
28		3,75/A	458,21	4
29		3,11/A	453,17	4

30		3,82/A	546,04	4
31		3,69/A	452,14	3 >subproducto
32		3,14/A	509,23	5
*condiciones de la HPLC:				

Columna: A: columna YMC S5 CombiScreen de 4,6 x 50mm

B: columna YMC S5 ODS de 4,6 x 50mm

Solventes: Gradiente 10-90% de metanol acuoso durante 4 minutos, que contiene ácido fosfórico al 0,2%,

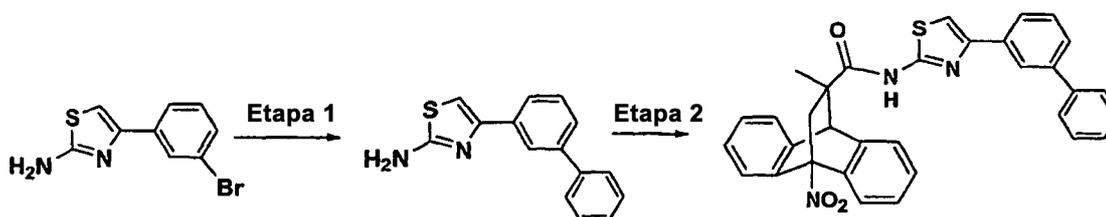
5

Flujo: 4 ml/min

Detección: UV a 220 nm

El ejemplo 32 (99% ee) se preparó a partir del ácido (R) correspondiente, cuya preparación se describe en el documento WO04009017.

### 10 Ejemplo 33



### Ejemplo 33

#### Etapa 1

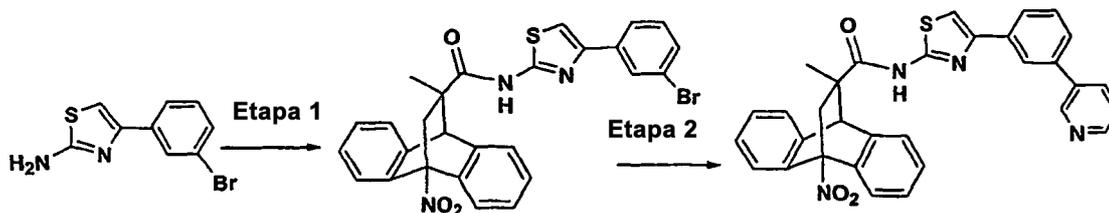
Se cargó un vial de proceso Emry™ con 4-(3-bromo-fenil)-tiazol-2-ilamina (100 mg, 0,392 mmoles, preparada a partir de la reacción de 2-bromo-1-(3-bromofenil)-etanona y tiourea en etanol a temperatura ambiente durante la noche) y ácido fenilborónico (96 mg, 0,784 mmoles) tetrakis(tifenilfosfina)paladio(0) (46 mg, 0,04 mmoles), 0,4 ml de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M y 3 ml de DMF. La mezcla de reacción se desgaseó mediante burbujeo de nitrógeno durante 15 min, a continuación, se selló y expuso a irradiación de microonda durante 30 min a 150°C. La reacción se enfrió, filtró y purificó mediante una HPLC preparativa (columna: YMC, C-18 Ballistic de 30 x 100 mm; 10-90% de CH<sub>3</sub>OH ac./TFA al 0,1%, flujo de 25 ml/min, longitud de onda de detección de 220 nm, igual para los compuestos siguientes a no se que se especifique) para obtener la sal de TFA de la 4-bifenil-3-il-tiazol-2-ilamina (76 mg, rendimiento del 77%). EM/CL (m/z

253,22(M+H)<sup>+</sup>); HPLC (columna: Shimadzu VP-0DS. C-18 Ballistic; 10-90% de CH<sub>3</sub>OH ac./H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,1%, igual para los compuestos siguientes a no se que se especifique) *Rt*: 2,59 min.

#### Etapa 2

A una solución de ácido 15-metil-8-nitrotetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca 2,4,6,9,11,13-hexaen-15-carboxílico (30 mg, 0,1 mmoles, preparado según el documento WO04009017), en CH<sub>3</sub>CN (2,5 ml) se añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) (30 mg, 0,15 mmoles) y 1-hidroxi-7-benzotriazol (HOBt) (21 mg, 0,15 mmoles). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió a la solución la base libre de 4-bifenil-3-il-tiazol-2-ilamina (25 mg, 0,1 mmoles) y diisopropil-etilamina (47 mg, 0,063 ml, 0,364 mmoles). La reacción se calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla del producto sin procesar se enfrió, filtró y purificó mediante HPLC preparativo para obtener el ejemplo 33 como un sólido de color blanco (16,5 mg, rendimiento del 30%). EM/CL (m/z 544,2 (M+H)<sup>+</sup>); HPLC *Tr*: 4,487 min.

#### Ejemplo 34



#### Ejemplo 34

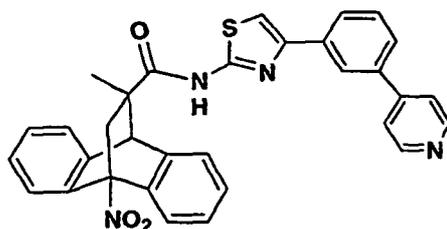
#### Etapa 1

15 De forma similar a la etapa 1 del ejemplo 2, la reacción de conjugación del ácido 15-metil-8-nitrotetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-carboxílico (200 mg, 0,647 mmoles) y de 4-(3-bromo-fenil)-tiazol-2-ilamina (214 mg, 0,841 mmoles) permitió obtener 15-metil-N-[4-(3-bromo-fenil)-tiazol-2-il]-8-nitrotetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-carboxamida (176 mg, rendimiento del 49%). EM/CL (m/z 548,08 (M+H)<sup>+</sup>); HPLC *Tr*: 4,385 min.

#### 20 Etapa 2

De forma similar a la etapa 1 del ejemplo 1, la reacción de conjugación de Suzuki del bromuro de la etapa 1 del ejemplo 2 (40 mg, 0,073 mmoles) y el ácido piridin-3-il-borónico (23 mg, 0,18 mmoles) permitió obtener el Ejemplo 34 como un sólido de color blanco (31,6 mg, rendimiento del 79%). EM/CL (m/z 545,19(M+H)<sup>+</sup>); HPLC *Tr* 3,72 min.

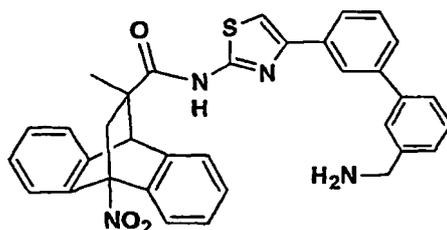
#### Ejemplo 35



25

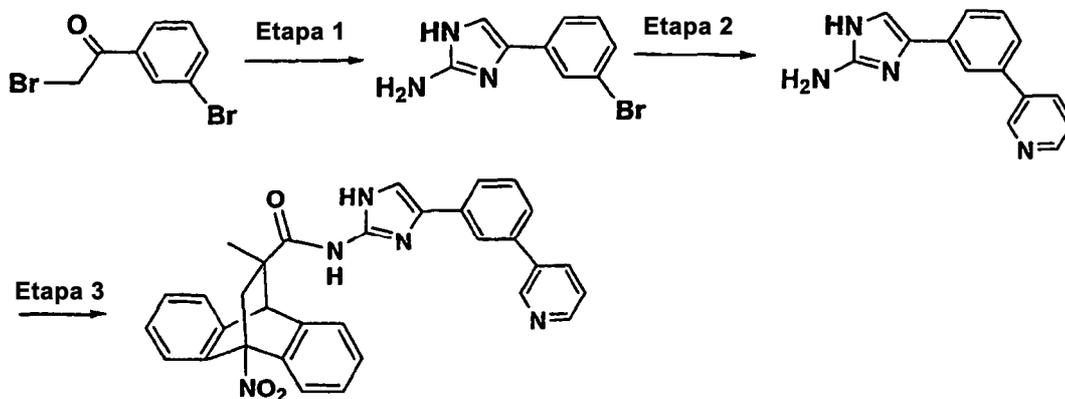
De forma similar a la descrita en la etapa 1 del ejemplo 33, la reacción de conjugación de Suzuki del bromuro de la etapa 1 del Ejemplo 34 (30 mg, 0,055 mmoles) y el ácido piridin-4-il-borónico (17 mg, 0,14 mmoles) permitió obtener el Ejemplo 35 como un sólido de color blanco (25,4 mg, rendimiento del 85 %). EM/CL (m/z 545,17(M+H)<sup>+</sup>); HPLC *Tr*: 3,48 min.

#### 30 Ejemplo 36



De forma similar a la etapa 1 del ejemplo 33, la reacción de conjugación de Suzuki del bromuro de la etapa 1 del Ejemplo 34 (30 mg, 0,055 mmoles) y el ácido [3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-fenil]-fosfónico (34 mg, 0,14 mmoles) da lugar producto protegido con BOC. Este se trató con ácido trifluoroacético (0,9 ml) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se evaporó y purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 36 (sal de TFA) como un sólido de color blanco (11 mg, rendimiento del 29%). EM/CL (m/z 573,24(M+H)<sup>+</sup>); HPLC Tr: 3,55 min.

### Ejemplo 37



### Ejemplo 37

#### 10 Etapa 1

A una solución de acetilguanidina (6,07 g, 60 mmoles) en DMF (40 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2-bromo-1-(3-bromo-fenil)-etanona en DMF (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se realizó en acetato de etilo y agua. Tras la separación, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró hasta obtener el producto sin procesar. El producto sin procesar se purificó mediante una columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 3% en cloroformo con NH<sub>4</sub>OH al 0,3%) hasta obtener N-[4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-acetamida como un sólido de color blanco (2,03 g, rendimiento del 36%). La acetamida (1,5 g, 5,38 mmoles) se disolvió en una solución de 40 ml de metanol y 20 ml de agua. El ácido clorhídrico concentrado se añadió lentamente. La reacción se calentó a 86°C durante 4 horas. La reacción se concentró hasta proporcionar la sal HCl de 4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-ilamina (1,276 g, rendimiento del 86%). EM/CL (m/z 237,05, 240,06 (M+H)<sup>+</sup>); HPLC Tr: 1,86 min.

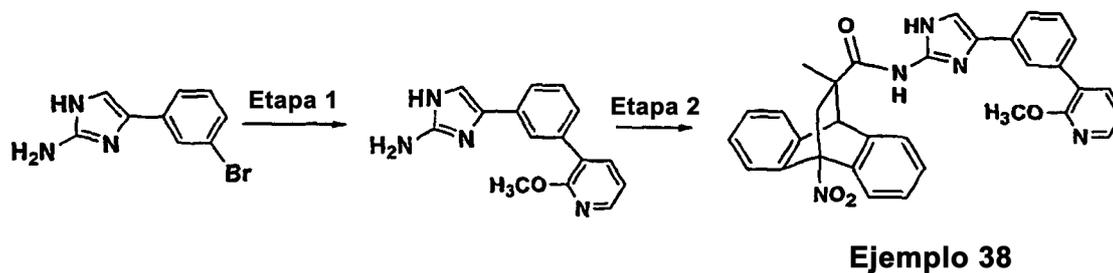
#### Etapa 2

De forma similar a la etapa 1 del ejemplo 33, la reacción de conjugación de Suzuki del bromuro de la etapa 1 del ejemplo 37 (126 mg, 0,31 mmoles) y el ácido piridin-3-il-borónico (96 mg, 0,78 mmoles) permitió obtener 4-(3-piridin-3-il-fenil)-1H-imidazol-2-ilamina, tras el lavado con hidróxido sódico acuoso 1N, como un sólido de color blanco (51 mg, rendimiento del 69%). EM/CL (m/z 237,2(M+H)<sup>+</sup>); HPLC Tr: 0,81 min.

#### Etapa 3

De forma similar a la etapa 2 del ejemplo 33, la reacción de conjugación del ácido 15-metil-8-nitrotetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-carboxílico (50 mg, 0,163 mmoles) y 4-(3-piridin-3-il-fenil)-1H-imidazol-2-ilamina (50 mg, 0,212 mmoles) permitió obtener el ejemplo 37 (sal TFA) con un sólido de color blanco (27 mg, rendimiento del 31%). EM/CL (m/z 528,3 (M+H)<sup>+</sup>); HPLC Tr: 2,90 min.

### Ejemplo 38



#### Etapa 1

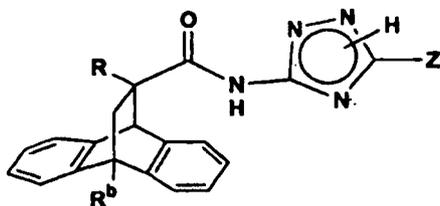
5 De forma similar a la etapa 1 del ejemplo 33, la reacción de conjugación de Suzuki del bromuro de la etapa 1 del ejemplo 37 (111 mg, 0,41 mmoles) y el ácido (2-metoxi-piridin-3-il)-borónico (125 mg, 0,817 mmoles) permitió obtener 4-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-1H-imidazol-2-ilamina, tras pasar a través de un tampón de intercambio iónico de SPE como un vidrio incoloro (37,5 mg; rendimiento del 34,4 %). EM/CL (m/z 267,0 (M+H)<sup>+</sup>); HPLC *Tr*: 2,2 min.

#### Etapa 2

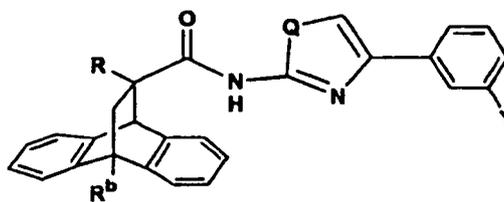
10 De forma similar a la etapa 2 del ejemplo 33, la reacción de conjugación del ácido 15-metil-8-nitrotetraciclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexaen-15-carboxílico (43 mg, 0,14 mmoles) y 4-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-1H-imidazol-2-ilamina (37,5 mg, 0,14 mmoles) permitió obtener el ejemplo 38 (sal TFA) como un sólido de color blanco (16 mg, rendimiento del 20 %). EM/CL (m/z 558,3 (M+H)<sup>+</sup>); HPLC *Tr*: 3,665 min.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (IA) o (IIA):



IA



IIA

5 o un estereoisómero del mismo, un tautómero del mismo, un solvato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

Q es NH o S;

Y es un anillo fenilo o piridilo, cada grupo de los cuales está sustituido por uno a tres grupos seleccionados entre R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> es H, aminoalquilo o alcoxi;

10 Z es H, alquilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo o alcoxi, en los que cada anillo cicloalquilo, arilo o heteroarilo está sustituido por uno a tres grupos seleccionados entre R<sup>3</sup>;

R es alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> es independientemente cada vez que está presente

(i) H o halo; o

15 (ii) alquilo, alqueno, OR<sup>5</sup>, arilo y heteroarilo, cada grupo de los cuales se sustituye por uno a dos grupos seleccionados entre R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> es H, fenilo, S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NHC(O)R<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> es independientemente cada vez que está presente H o alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>b</sup> es ciano o nitro en la fórmula (IA) y es nitro en la fórmula (IIA);

20 en el que, en las definiciones anteriores, a menos que se indique lo contrario

“alquilo” o “alq” indica un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena normal, incluyendo opcionalmente un oxígeno o un nitrógeno en la cadena normal;

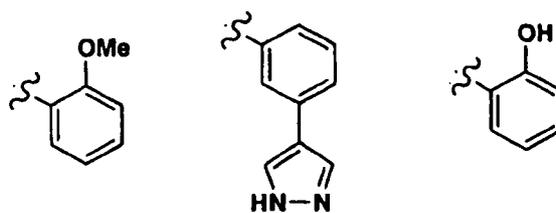
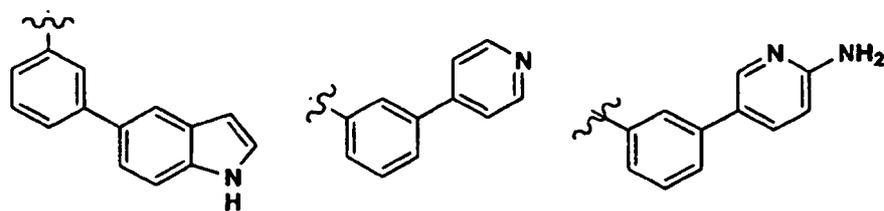
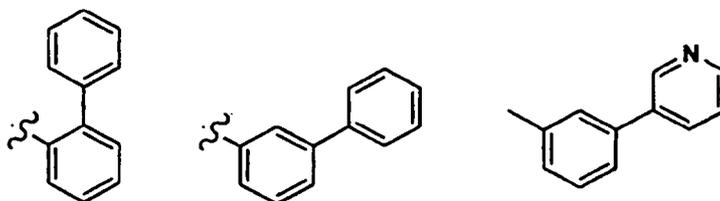
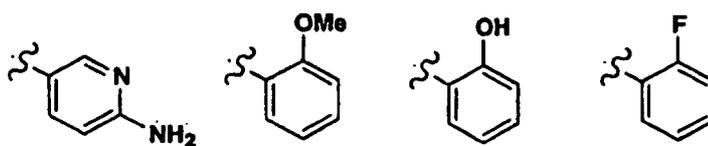
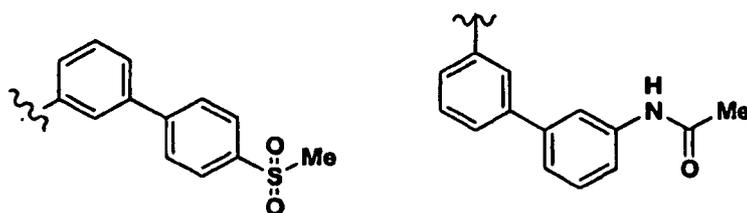
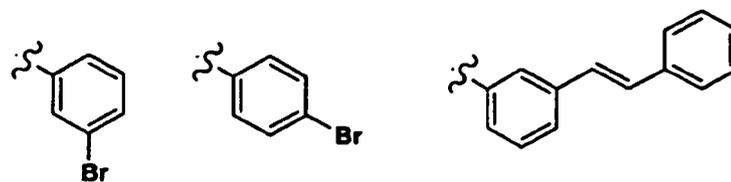
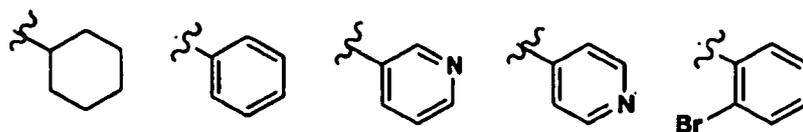
“cicloalquilo” indica un grupo de hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 1 a 3 anillos que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman los anillos y que pueden fusionarse a 1 o 2 anillos aromáticos;

25 “alqueno” indica una cadena recta o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono en la cadena normal, lo que incluye 1 a 6 enlaces dobles en la cadena normal y puede incluir opcionalmente un oxígeno o un nitrógeno en la cadena normal;

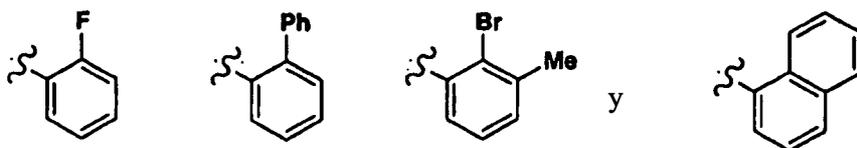
“arilo” indica un grupo aromático monocíclico o bicíclico que contiene de 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo; y

30 “heteroarilo” indica un anillo aromático de 5, 6 o 7 átomos que incluye 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de nitrógeno, oxígeno azufre, y dichos anillos se fusionan con un anillo cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo, incluyendo posibles óxidos de N y que pueden estar unidos a través de un átomo de carbono a un heteroátomo, cuando es posible, opcionalmente a través de un enlazador (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> donde q es 0, 1, 2 o 3.

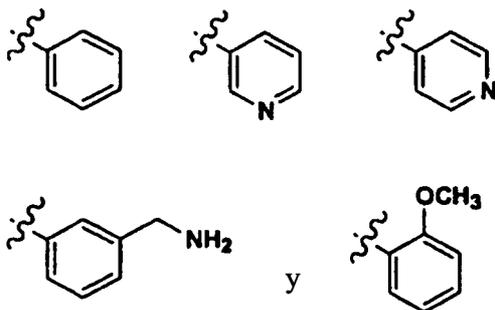
2.- Un compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 1, o un estereoisómero del mismo, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z se selecciona entre:



5



3.- Un compuesto de fórmula (IIA) según la reivindicación 1, o un estereoisómero del mismo, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y se selecciona entre:

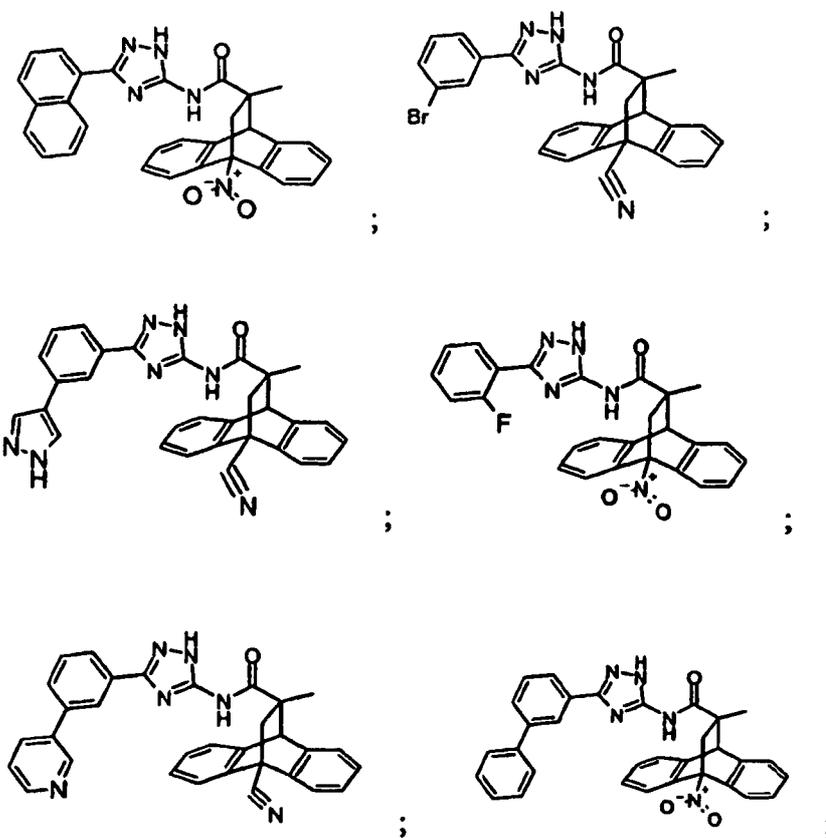


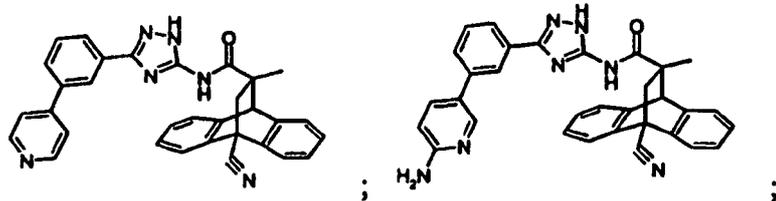
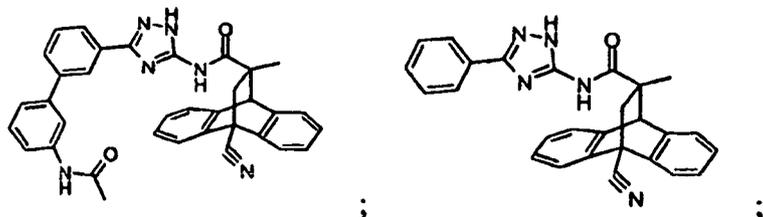
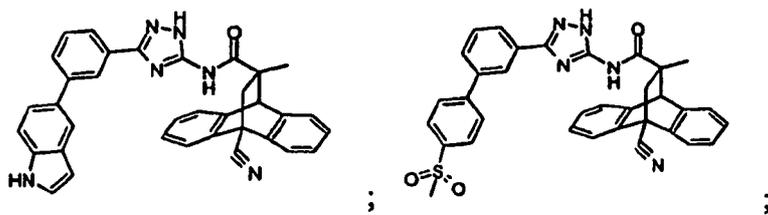
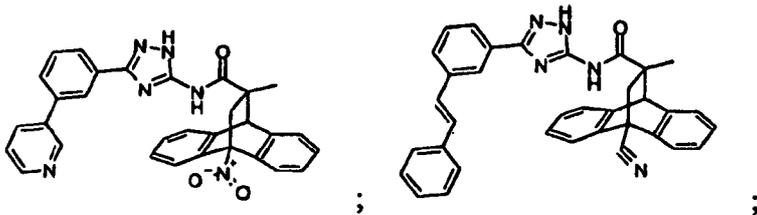
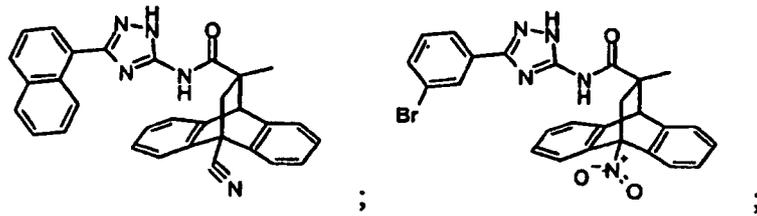
5

4.- Un compuesto de fórmula (IIA) según la reivindicación 1, o un estereoisómero del mismo, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R es metilo y Q es S:

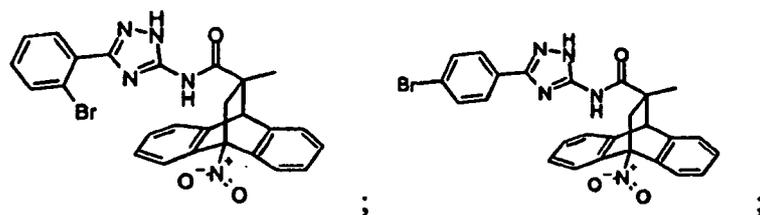
5.- Un compuesto de fórmula (IIA) según la reivindicación 1, o un estereoisómero del mismo, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R es metilo y Q es NH:

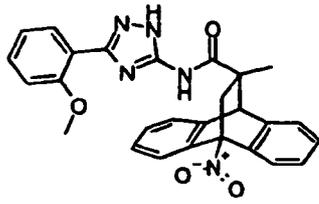
10 6.- Un compuesto que tiene la estructura



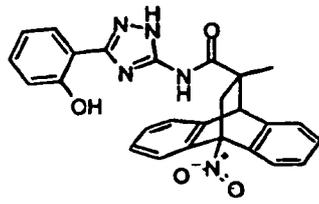


5

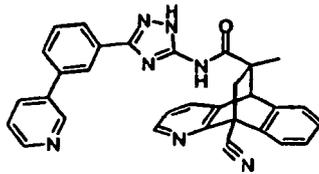




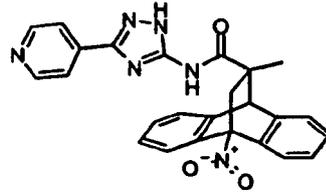
;



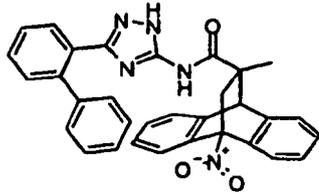
;



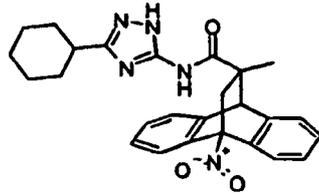
;



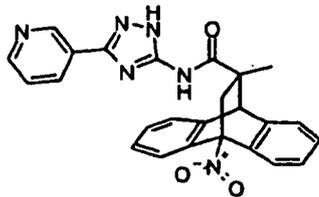
;



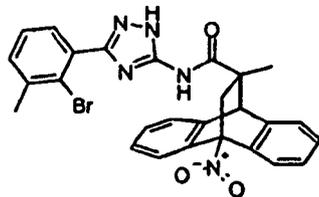
;



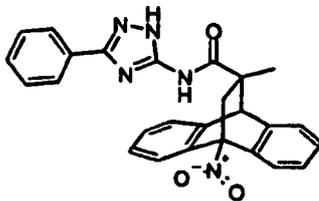
;



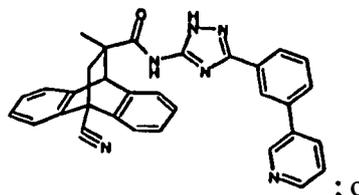
;



;



0



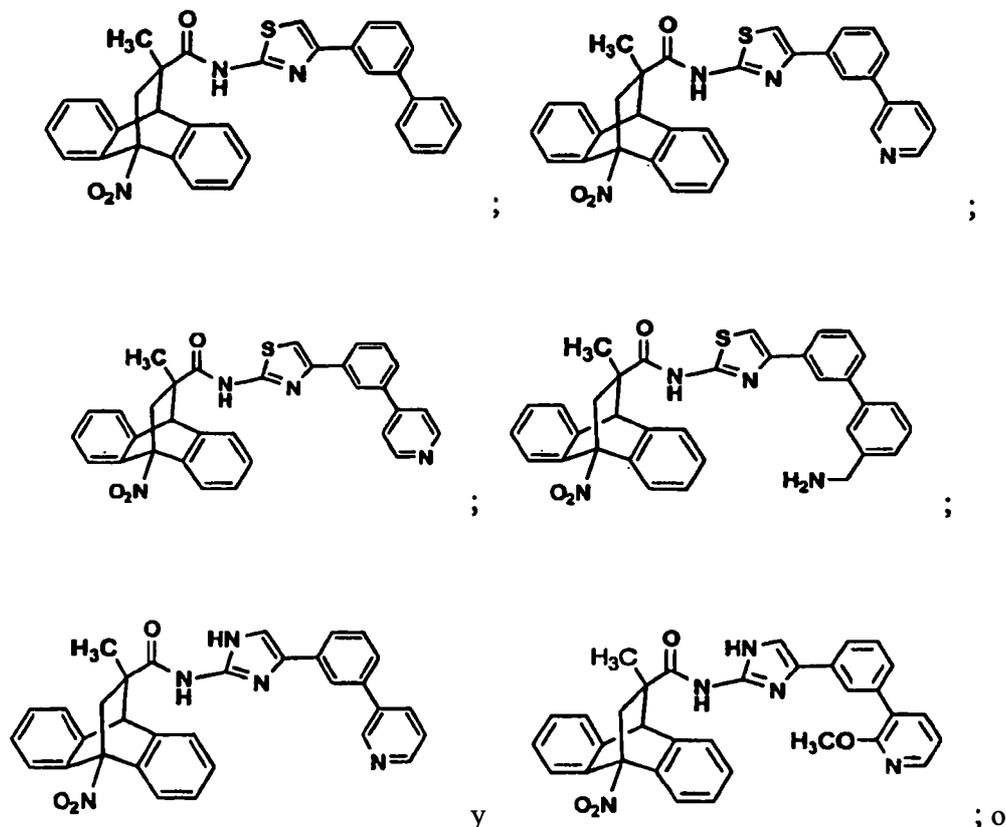
0

5

(ii) un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (i).

7.- Un compuesto que tiene la estructura

(i)



(ii) un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (i).

5 8.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en terapia.

9.- Un compuesto según la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio o autoinmune que se asocia con el producto de expresión de un gen cuya transcripción se estimula o reprime por los receptores de glucocorticoides, o en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la transcripción inducida por AP-1 y/o NF-κB, o el tratamiento de una enfermedad o trastornos asociados con la expresión génica

- 10 dependiente de AP-1 y/o NF-κB, donde la enfermedad o trastorno se asocia con la expresión de un gen bajo en control regulador de AP-1 y/o NF-κB y en el que la enfermedad o trastorno se selecciona entre rechazo de trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, cornea, intestino delgado, aloinjerto de piel, heteroinjerto de piel, xenoinjerto de válvulas cardíacas, enfermedad del suero y enfermedad de huésped contra injerto, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I y tipo II, diabetes juvenil,
- 15 obesidad, asma, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pioderma gangrenosa, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis; eccema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune, síndrome de Behcet o de Sjorgen, anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison, insuficiencia adrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmune, glomerulonefritis, escleroderma, morfea, liquen plano,
- 20 vitíligo, alopecia aureata, alopecia autoinmune, hipopituitarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barre y alveolitis; hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto, urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias, fiebre del heno, rinitis alérgica y enteropatía sensible al gluten, osteoartritis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de estrés respiratorio agudo, síndrome de Sezary, restenosis, estenosis y aterosclerosis, hiperplasia adrenal genital, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con el cáncer, artritis
- 25 reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis aguda no específica, artritis gotosa aguda, osteoartritis postraumática, sinovitis de osteoartritis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis herpetiforme bullosa, eritema multiforme agudo, dermatitis exfoliativa, psoriasis, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zóster oftálmico, iritis e iridociclitis,
- 30 coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia de tuberculosis pulmonar fulminante y diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática de adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmune), leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda en jóvenes, colitis ulcerosa, enteritis regional, enfermedad de Crohn, síndrome de Sjorgen, vasculitis autoinmune, esclerosis múltiple, miastenia gravis, sepsis o enfermedad pulmonar crónica obstructiva.

10.- El compuesto como se define en la reivindicación 9 en la que el enfermedad o el trastorno se selecciona entre rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, asma, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, psoriasis o enfermedad pulmonar crónica.

5 11.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.