



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 116**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61K 31/422** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08730902 .7**

96 Fecha de presentación : **28.02.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2125788**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos, composiciones que los comprenden y métodos de utilización de los mismos.**

30 Prioridad: **01.03.2007 US 904357 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.08.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.08.2011**

73 Titular/es: **LEXICON PHARMACEUTICALS, Inc.**  
**8800 Technology Forest Place**  
**The Woodlands, Texas 77381, US**

72 Inventor/es: **Augeri, David J.;**  
**Bagdanoff, Jeffrey;**  
**Baugh, Simon, D., P.;**  
**Carson, Kenneth G.;**  
**Jessop, Theodore C. y**  
**Tarver, James E.**

74 Agente: **Sugrañes Moliné, Pedro**

ES 2 364 116 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

Compuestos heterocíclicos, composiciones que los comprenden y métodos de utilización de los mismos

5 **[0001]** La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional US No. 60/904.357, presentada el 1 de marzo de 2007.

## 1. CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 **[0002]** La presente invención se refiere a compuestos basados en imidazol, y a métodos de utilización de los mismos para el tratamiento, prevención y control de diversas enfermedades y trastornos.

## 2. ANTECEDENTES

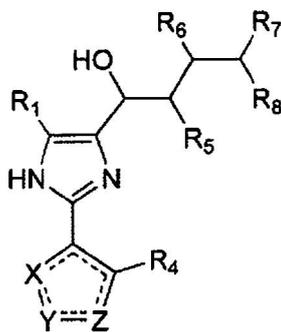
15 **[0003]** La esfingosina-1-fosfato (S1P) es una molécula bioactiva con potentes efectos sobre múltiples sistemas orgánicos. Saba, J.D. y Hla, T. *Circ. Res.* 94:724-734, 2004. Aunque algunos autores creen que el compuesto es un segundo mensajero intracelular, todavía no se ha determinado cuál es su modo de acción. En efecto no se conoce bien su metabolismo. (Hla, T., *Science* 309:1682-3, 2005). En la actualidad, los investigadores creen que S1P se forma mediante la fosforilación de la esfingosina y que resulta degradado por la desfosforilación o la escisión. Se ha publicado que su escisión en fosfato de etanolamina y un aldehído de cadena larga se encuentra catalizado por la S1P liasa (Pyne y Pyne, *Biochem. J.* 349:385-402, 2000).

20 **[0004]** La esfingosina-1-fosfato liasa es un enzima dependiente de la vitamina B<sub>6</sub> localizado en la membrana del retículo endoplasmático (Van Veldhoven and Mannaerts, *J. Biol. Chem.* 266:12502-12507, 1991; VanVeldhoven and Mannaerts, *Adv. Lipid. Res.* 26:69, 1993). Las secuencias de polinucleótido y de aminoácidos de la SP1 liasa humana y de sus productos génicos se describen en la solicitud de patente PCT No. WO 99/16888.

25 **[0005]** Recientemente, Schwab y colaboradores han concluido que un componente del caramelo color III, el 2-acetil-4-tetrahidroxi-butimidazol (THI), inhibe la actividad de S1P liasa al administrarla en ratones (Schwab S. *et al.*, *Science* 309:1735-1739, 2005). Aunque otros han postulado que el THI ejerce sus efectos por un mecanismo diferente (ver, por ejemplo, Pyne S.G., *ACGC Chem. Res. Comm.* 11:108-112, 2000), resulta evidente que la administración de los compuestos en ratas y ratones induce linfopenia y provoca la acumulación de células T maduras en el timo. Ver, por ejemplo, Schwab, *supra*; Pyne S.G., *ACGC Chem. Res. Comm.* 11:108-112, 2000; Gugsyan R. *et al.*, *Immunology* 93(3):398-404, 1998; Halweg K.M. y Büchi G., *J. Org. Chem.* 50:1134-1136, 1985; patente U.S. 4.567.194, de Kroeplien y Rosdorfer. Sin embargo, no se conocen informes de que THI presente un efecto inmunológico en animales diferentes de los ratones y las ratas. Aunque la patente U.S. 4.567.194 alega que THI y algunos compuestos relacionados podrían resultar útiles como agentes medicinales inmunosupresores, los estudios del compuesto en seres humanos no han encontrado efectos inmunológicos. Ver Thuvander A. y Oskarsson A., *Fd. Chem. Toxic.* 32(1):7-13, 1994; Houben G.F. *et al.*, *Fd. Chem. Toxic.* 30(9):749-757, 1992.

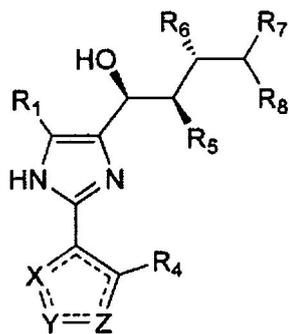
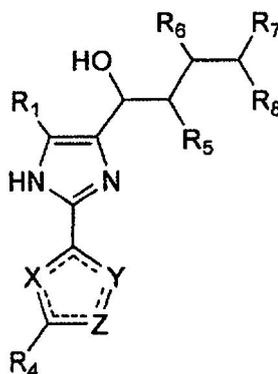
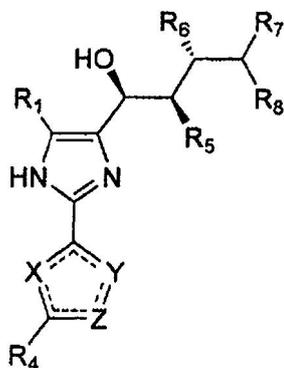
## 3. RESUMEN DE LA INVENCIÓN

40 **[0006]** La presente invención se refiere, en parte, a compuestos de fórmula II(a):



II(a)

o de fórmula II(b):

**II(b)**o de fórmula **III(a)**:**III(a)**o de fórmula **III(b)**:**III(b)**

5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

- X es CR<sub>4</sub>, CHR<sub>4</sub>, N, NR<sub>9</sub>, O o S;  
 Y es CR<sub>4</sub>, CHR<sub>4</sub>, N, NR<sub>9</sub>, O o S;  
 Z es CR<sub>4</sub>, CHR<sub>4</sub>, N, NR<sub>9</sub>, O o S;  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido;  
 R<sub>3</sub> es alquilo opcionalmente sustituido,  
 cada R<sub>4</sub> es independientemente OR<sub>4A</sub>, OC(O)R<sub>4A</sub>, hidrógeno, halógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo,  
 heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,  
 R<sub>5</sub> es OR<sub>5A</sub>, OC(O)R<sub>5A</sub>, hidrógeno o halógeno,  
 R<sub>6</sub> es OR<sub>6A</sub>, OC(O)R<sub>6A</sub>, hidrógeno o halógeno,  
 R<sub>7</sub> es OR<sub>7A</sub>, OC(O)R<sub>7A</sub>, hidrógeno o halógeno,  
 R<sub>8</sub> es CH<sub>2</sub>OR<sub>8A</sub>, CH<sub>2</sub>OC(O)R<sub>8A</sub>, hidrógeno o halógeno,  
 cada R<sub>9</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo,  
 alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos, y

20

cada uno de R<sub>1A</sub>, R<sub>5A</sub>, R<sub>6A</sub>, R<sub>7A</sub> y R<sub>8A</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

[0007] La presente invención también comprende composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos de la invención, y se refiere a métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos inflamatorios utilizando compuestos de la invención.

#### 4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

[0008] Pueden entenderse determinados aspectos de la presente invención haciendo referencia a la figura 1, lo que muestra el efecto de dos compuestos de la invención sobre el número de glóbulos blancos (WBC), de neutrófilos y de linfocitos, medidos 18 horas después de la dosificación oral a 100 mpk en comparación con un control vehículo (VC).

#### 5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0009] La presente invención se refiere, en parte, a compuestos que se cree que resultan útiles en el tratamiento, prevención y/o control de las enfermedades y trastornos autoinmunológicos e inflamatorios. La invención resulta de investigación iniciada, en parte, por estudios de ratones con inactivación de la S1P liasa. Ver la solicitud de patente U.S. No. 11/698.253, presentada el 25 de enero de 2007.

##### 5.1. Definiciones

[0010] A menos que se indique lo contrario, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica que presenta entre 2 y 20 (por ejemplo entre 2 y 10 ó entre 2 y 6) átomos de carbono, y que incluye por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Entre los grupos alqueno representativos se incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.

[0011] A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica ("cicloalquilo") que presenta entre 1 y 20 (por ejemplo entre 1 y 10 ó entre 1 y 4) átomos de carbono. Los grupos alquilo que presentan entre 1 y 4 carbonos se denominan "alquilo inferior". Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos, y entre los ejemplos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Los ejemplos adicionales de grupos alquilo presentan partes lineales, ramificadas y/o cíclicas (por ejemplo 1-etil-4-metil-ciclohexilo). El término "alquilo" incluye hidrocarburos saturados, así como grupos alqueno y alquino.

[0012] A menos que se indique lo contrario, el término "alquilarilo" o "alquil-arilo" se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo arilo.

[0013] A menos que se indique lo contrario, el término "alquilheteroarilo" o "alquil-heteroarilo" se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo heteroarilo.

[0014] A menos que se indique lo contrario, el término "alquilheterociclo" o "alquil-heterociclo" se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo heterociclo.

[0015] A menos que se indique lo contrario, el término "alquino" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclica que presenta entre 2 y 20 (por ejemplo entre 2 y 20 ó entre 2 y 6) átomos de carbono, y que incluye por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Entre los grupos alquino representativos se incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo y 9-decinilo.

[0016] A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Entre los ejemplos de grupos alcoxi se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>.

[0017] A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático o a un sistema de anillos aromático o parcialmente aromático compuesto de átomos de carbono y de hidrógeno. Un grupo arilo puede comprender múltiples anillos unidos o fusionados entre sí. Entre los ejemplos de grupos arilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, antraceno, azuleno, bifenilo, fluoreno, indano, indenilo, naftilo, fenantreno, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno y tolilo.

[0018] A menos que se indique lo contrario, el término "arilalquilo" o "aril-alquilo" se refiere a un grupo arilo unido a

un grupo alquilo.

**[0019]** A menos que indique lo contrario, la expresión “agente reductor de los linfocitos circulantes” se refiere a un compuesto que presenta un CLRF superior a aproximadamente 20 por ciento.

**[0020]** A menos que se indique lo contrario, la expresión “factor de reducción de los linfocitos circulantes”, o “CLRF”, se refiere a la reducción del número de linfocitos circulantes en ratones provocada por la administración oral de una única dosis de un compuesto a una concentración de 100 mg/kg, determinada mediante el método descrito en el Ejemplo, más abajo.

**[0021]** A menos que se indique lo contrario, los términos “halógeno” y “halo” comprende flúor, cloro, bromo y yodo.

**[0022]** A menos que indique lo contrario, el término “heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo lineal, ramificado o cíclico) en el que por lo menos uno de sus átomos de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (por ejemplo N, O o S).

**[0023]** A menos que se indique lo contrario, el término “heteroarilo” se refiere a un grupo arilo en el que por lo menos uno de sus átomos de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (por ejemplo N, O o S). Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, acridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo y triazinilo.

**[0024]** A menos que se indique lo contrario, el término “heteroarilalquilo” o “heteroaril-alquilo” se refiere a un grupo heteroarilo unido a un grupo alquilo.

**[0025]** A menos que se indique lo contrario, el término “heterociclo” se refiere a un anillo monocíclico o policíclico aromático, parcialmente aromático o no aromático, o a un sistema de anillos que comprende carbonos, hidrógenos y por lo menos un heteroátomo (por ejemplo N, O o S). Un heterociclo puede comprender múltiples anillos (es decir uno o más) fusionados o unidos entre sí. Entre los heterociclos se incluyen heteroarilos. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cinolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirranilo y valerolactamilo.

**[0026]** A menos que se indique lo contrario, el término “heterocicloalquilo” o “heterociclo-alquilo” se refiere a un grupo heterociclo unido a un grupo alquilo.

**[0027]** A menos que se indique lo contrario, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un heterociclo no aromático.

**[0028]** A menos que se indique lo contrario, el término “heterocicloalquilalquilo” o “heterocicloalquilalquilo” se refiere a un grupo heterocicloalquilo unido a un grupo alquilo.

**[0029]** A menos que se indique lo contrario, los términos “controla”, “controlando” y “control” comprenden la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya ha sufrido la enfermedad o trastorno, y/o el alargamiento del tiempo durante el que un paciente que ha sufrido la enfermedad o trastorno sigue en remisión. Los términos comprenden modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o modificar el modo en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

**[0030]** A menos que se indique lo contrario, la expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Entre las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Entre los ácidos no tóxicos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como los ácidos acético, alginico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, hidrobrómico, hidroclórico, isetiónico, láctico, málico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Entre los ácidos no tóxicos específicos se incluyen los ácidos hidroclórico, hidrobrómico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Entre los ejemplos de sales específicas se incluyen, de esta manera, las sales hidrocioruro y mesilato. Otros son bien conocidos de la técnica. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (18a edición, Mack Publishing, Easton PA, 1990) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy (19a edición, Mack Publishing, Easton PA, 1995).

**[0031]** A menos que se indique lo contrario, los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención” contemplan una

acción que se produce antes de que el paciente empiece a sufrir la enfermedad o trastorno especificado, que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o trastorno. En otras palabras, las expresiones comprenden la profilaxis.

5 **[0032]** A menos que se indique lo contrario, una “cantidad profilácticamente efectiva” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o afección, o uno o más síntomas asociados a la enfermedad o afección, o para prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión “cantidad profilácticamente efectiva” puede comprender una cantidad que mejora la profilaxis global o que potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

10 **[0033]** A menos que se indique lo contrario, la expresión “agente potenciador del nivel de S1P” se refiere a un compuesto que presenta un SLEF de por lo menos aproximadamente 10.

15 **[0034]** A menos que se indique lo contrario, la expresión “factor potenciador del nivel de S1P” o “SLEF” se refiere al incremento de S1P en bazos de ratones causado por la administración oral de una única dosis de un compuesto a una concentración de 100 mg/kg, determinado mediante el método descrito en los Ejemplos, más abajo.

20 **[0035]** A menos que se indique lo contrario, la expresión “mezcla estereoisomérica” comprende mezclas racémicas, así como mezclas enriquecidas estereoméricamente (por ejemplo R/S=30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 y 70/30).

25 **[0036]** A menos que se indique lo contrario, la expresión “estereoméricamente puro” se refiere a una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y que se encuentra sustancialmente libre de otros estereoisómeros de dicho compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que presenta un estereocentro se encontrará sustancialmente libre del estereoisómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que presenta dos estereocentros se encontrará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 99% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 1% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto.

35 **[0037]** A menos que se indique lo contrario, el término “sustituido”, al utilizarlo para describir una estructura o grupo químico, se refiere a un derivado de dicha estructura o grupo en el que uno o más de sus átomos de hidrógeno se ha sustituido con un átomo, grupo químico o grupo funcional, tal como, aunque sin limitación, un alcohol, aldehído, alcoxi, alcanoiloxi, alcoxycarbonilo, alquenilo, alquilo (por ejemplo metilo, etilo, propilo y t-butilo), alquinilo, alquilcarboniloxi (-OC(O)alquilo), amida (-C(O)NH-alquilo- o -alquil-NHC(O)alquilo), amidinilo (-C(NH)NH-alquilo o -C(NR)NH<sub>2</sub>), amina (primaria, secundaria y terciaria, tal como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroilo, arilo, ariloxi, azo, carbamoilo (-NHC(O)O-alquilo- o -OC(O)NH-alquilo), carbamilo (por ejemplo CONH<sub>2</sub>, así como CONH-alquilo, CONH-arilo y CONH-arilalquilo), carbonilo, carboxilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (por ejemplo metoxi, etoxi), guanidino, halo, haloalquilo (por ejemplo -CCl<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), heteroalquilo, hemiacetal, imina (primaria y secundaria), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, oxígeno (es decir, para proporcionar un grupo oxo), fosfodiéster, sulfuro, sulfonamido (por ejemplo SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), sulfona, sulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo), sulfóxido, tiol (por ejemplo sulfhidrilo, tioéter) y urea (-NHCONH-alquilo).

40 **[0038]** A menos que se indique lo contrario, una “cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de una enfermedad o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados a la enfermedad o afección. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de la enfermedad o condición. La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” puede comprender una cantidad que mejora globalmente la terapia, reduce o evita los síntomas o causas de una enfermedad o afección, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

50 **[0039]** A menos que se indique lo contrario, las expresiones “trata”, “que trata” y “tratamiento” contemplan una acción que se produce mientras un paciente sufre una enfermedad o trastorno especificado, reduciendo la severidad de la enfermedad o trastorno, o retrasando o enlenteciendo el avance de la enfermedad o trastorno.

60 **[0040]** A menos que se indique lo contrario, el término “incluye” presenta el mismo significado que “incluye, aunque sin limitación”, y el término “incluye” presenta el mismo significado que “incluye, pero no se encuentra limitado a”. De manera similar, la expresión “tal como” presenta el mismo significado que la expresión “tal como, pero no limitado a”.

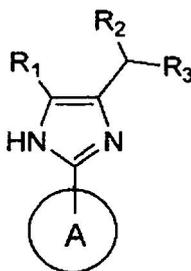
**[0041]** A menos que se indique lo contrario, uno o más adjetivos inmediatamente antes de una serie de sustantivos deben interpretarse como aplicados a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la expresión “alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido” presenta el mismo significado que “alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido”.

**[0042]** Debe indicarse que en la presente memoria puede hacerse referencia a un grupo químico que forma parte de un compuesto de mayor tamaño utilizando un nombre asignado comúnmente para el grupo en forma de molécula individual, o un nombre asignado comúnmente al radical del mismo. Por ejemplo, a los términos “piridina” y “piridilo” se les da el mismo significado en el caso de que se utilicen para referirse a un grupo unido a otros grupos químicos. De esta manera, las dos expresiones “XOH, en el que X es piridilo” y “XOH, en el que X es piridina” se les da el mismo significado, y comprenden los compuestos piridín-2-ol, piridín-3-ol y piridín-4-ol.

**[0043]** También debe indicarse que, en el caso de que la estereoquímica de una estructura o de una parte de una estructura no se encuentre indicada mediante, por ejemplo, negrita o líneas discontinuas, la estructura o la parte de la estructura debe interpretarse que comprende la totalidad de los estereoisómeros de la misma. Además, cualquier átomo mostrado en un dibujo con valencias no satisfechas se considera que se encuentra unido a suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Además, los enlaces químicos ilustrados con una línea continua paralela a una línea discontinua comprenden enlaces tanto sencillos como dobles (por ejemplo aromáticos), en el caso de que lo permitan las valencias.

## 5.2. Compuestos

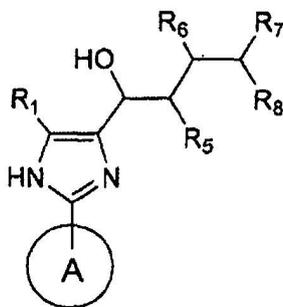
**[0044]** La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



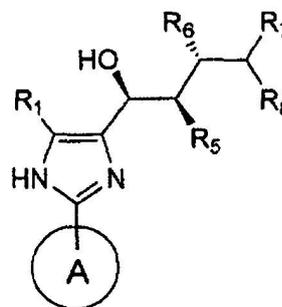
**I**

y a sales y solvatos (por ejemplo hidratos) farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que: A es un heterociclo opcionalmente sustituido; R<sub>1</sub> es OR<sub>1A</sub>, OC(O)R<sub>1A</sub>, C(O)OR<sub>1A</sub>, hidrógeno, halógeno, nitrilo o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; R<sub>2</sub> es OR<sub>2A</sub>, OC(O)R<sub>2A</sub>, hidrógeno, halógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; R<sub>3</sub> es N(R<sub>3A</sub>)<sub>2</sub>, hidrógeno, hidroxilo o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; y cada uno de R<sub>1A</sub>, R<sub>2A</sub> y R<sub>3A</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos.

**[0045]** Son compuestos particulares de fórmula I(a) ó I(b):



**I(a)**

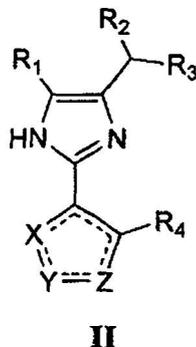


**I(b)**

en las que: R<sub>5</sub> es OR<sub>5A</sub>, OC(O)R<sub>5A</sub>, N(R<sub>5B</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sub>5B</sub>, hidrógeno o halógeno; R<sub>6</sub> es OR<sub>6A</sub>, OC(O)R<sub>6A</sub>, N(R<sub>6B</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sub>6B</sub>, hidrógeno o halógeno; R<sub>7</sub> es OR<sub>7A</sub>, OC(O)R<sub>7A</sub>, N(R<sub>7B</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sub>7B</sub>, hidrógeno o halógeno; R<sub>8</sub> es CH<sub>2</sub>OR<sub>8A</sub>, CH<sub>2</sub>OC(O)R<sub>8A</sub>, N(R<sub>8B</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sub>8B</sub>, hidrógeno o halógeno; cada uno de R<sub>1A</sub>, R<sub>5A</sub>, R<sub>6A</sub>, R<sub>7A</sub> y R<sub>8A</sub> es,

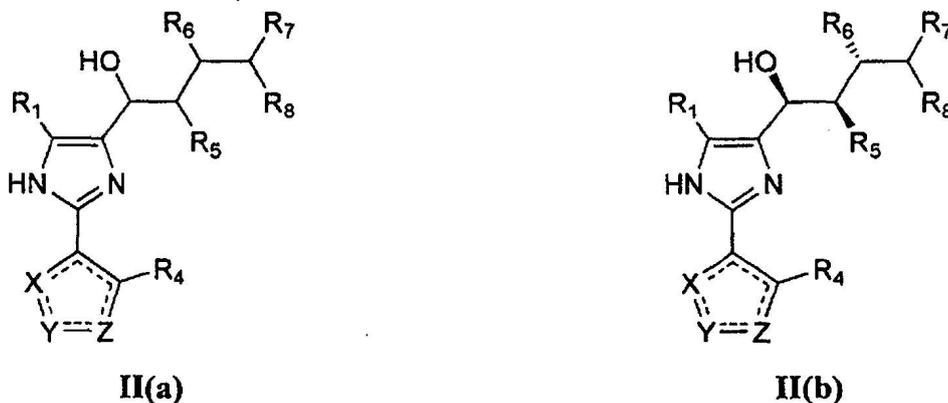
independientemente, hidrógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; y cada uno de  $R_{5B}$ ,  $R_{6B}$ ,  $R_{7B}$  y  $R_{8B}$  es, independientemente, hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo o halógeno.

5 **[0046]** Un aspecto de la exposición se refiere a compuestos de fórmula II:



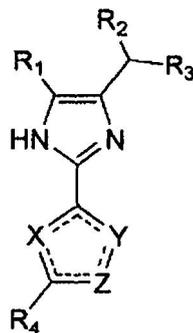
10 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que: X es  $CR_4$ ,  $CHR_4$ , N,  $NR_9$ , O o S; Y es  $CR_4$ ,  $CHR_4$ , N,  $NR_9$ , O o S; Z es  $CR_4$ ,  $CHR_4$ , N,  $NR_9$ , O o S;  $R_1$  es  $OR_{1A}$ ,  $C(O)OR_{1A}$ , hidrógeno, halógeno, nitrilo o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos;  $R_2$  es  $OR_{2A}$ ,  $OC(O)R_{2A}$ , hidrógeno, halógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos;  $R_3$  es  $N(R_{3A})_2$ , hidrógeno, hidroxilo o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; cada uno de  $R_{1A}$ ,  $R_{2A}$  y  $R_{3A}$  es, independientemente, hidrógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; cada  $R_4$  es, independientemente,  $OR_{4A}$ ,  $OC(O)R_{4A}$ , hidrógeno, halógeno, o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; cada  $R_9$  es, independientemente, hidrógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos, y cada uno de  $R_{1A}$ ,  $R_{2A}$ ,  $R_{3A}$  y  $R_{4A}$  es, independientemente, hidrógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos.

20 **[0047]** Los compuestos particulares que son realizaciones de la invención presentan las fórmulas II(a) o II(b):



25 en las que:  $R_5$  es  $OR_{5A}$ ,  $OC(O)R_{5A}$ ,  $N(R_{5B})_2$ ,  $NHC(O)R_{5B}$ , hidrógeno o halógeno;  $R_6$  es  $OR_{6A}$ ,  $OC(O)R_{6A}$ ,  $N(R_{6B})_2$ ,  $NHC(O)R_{6B}$ , hidrógeno o halógeno;  $R_7$  es  $OR_{7A}$ ,  $OC(O)R_{7A}$ ,  $N(R_{7B})_2$ ,  $NHC(O)R_{7B}$ , hidrógeno o halógeno;  $R_8$  es  $CH_2OR_{8A}$ ,  $CH_2OC(O)R_{8A}$ ,  $N(R_{8B})_2$ ,  $NHC(O)R_{8B}$ , hidrógeno o halógeno; cada uno de  $R_{1A}$ ,  $R_{5A}$ ,  $R_{6A}$ ,  $R_{7A}$  y  $R_{8A}$  es, independientemente, hidrógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; y cada uno de  $R_{5B}$ ,  $R_{6B}$ ,  $R_{7B}$  y  $R_{8B}$  es, independientemente, hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo o halógeno.

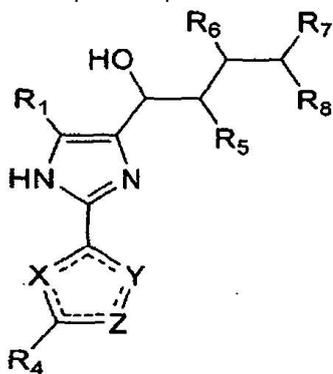
30 **[0048]** Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula III:



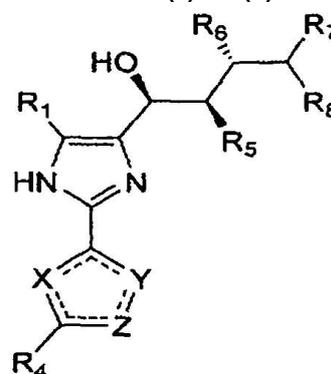
III

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que: X es CR<sub>4</sub>, CHR<sub>4</sub>, N, NR<sub>9</sub>, O o S; Y es CR<sub>4</sub>, CHR<sub>4</sub>, N, NR<sub>9</sub>, O o S; Z es CR<sub>4</sub>, CHR<sub>4</sub>, N, NR<sub>9</sub>, O o S; R<sub>1</sub> es AOR<sub>1A</sub>, C(O)OR<sub>1A</sub>, hidrógeno, halógeno, nitrilo o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; R<sub>2</sub> es OR<sub>2A</sub>, OC(O)R<sub>2A</sub>, hidrógeno, halógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; R<sub>3</sub> es N(R<sub>3A</sub>)<sub>2</sub>, hidrógeno, hidroxilo o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; cada uno de R<sub>1A</sub>, R<sub>2A</sub> y R<sub>3A</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo, arilo alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; cada R<sub>4</sub> es, independientemente, OR<sub>4A</sub>, OC(O)R<sub>4A</sub>, hidrógeno, halógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; cada R<sub>9</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos, y cada uno de R<sub>1A</sub>, R<sub>2A</sub>, R<sub>3A</sub> y R<sub>4A</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos.

[0049] Los compuestos particulares comprendidos por la invención presentan las fórmulas III(a) o III(b):



III(a)



III(b)

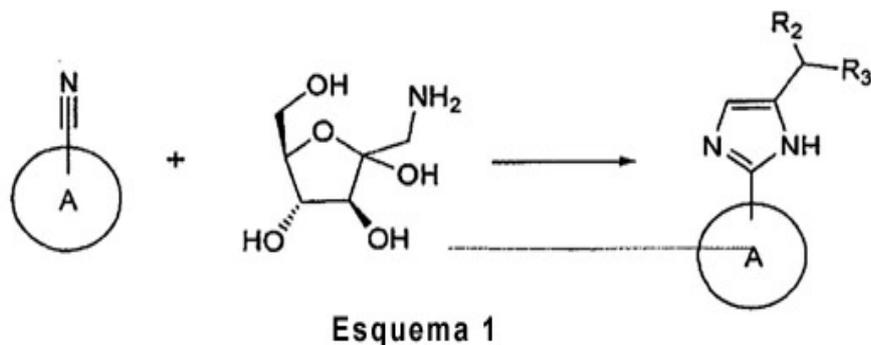
en las que: R<sub>5</sub> es OR<sub>5A</sub>, OC(O)R<sub>5A</sub>, N(R<sub>5B</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sub>5B</sub>, hidrógeno o halógeno; R<sub>6</sub> es OR<sub>6A</sub>, OC(O)R<sub>6A</sub>, N(R<sub>6B</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sub>6B</sub>, hidrógeno o halógeno; R<sub>7</sub> es OR<sub>7A</sub>, OC(O)R<sub>7A</sub>, N(R<sub>7B</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sub>7B</sub>, hidrógeno o halógeno; R<sub>8</sub> es CH<sub>2</sub>OR<sub>8A</sub>, CH<sub>2</sub>OC(O)R<sub>8A</sub>, N(R<sub>8B</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sub>8B</sub>, hidrógeno o halógeno; cada uno de R<sub>1A</sub>, R<sub>5A</sub>, R<sub>6A</sub>, R<sub>7A</sub> y R<sub>8A</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; y cada uno de R<sub>5B</sub>, R<sub>6B</sub>, R<sub>7B</sub> y R<sub>8B</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo o halógeno.

[0050] Haciendo referencia a las diversas fórmulas dadas a conocer en la presente memoria (por ejemplo las fórmulas I, II y III), según resulte aplicable, en algunos compuestos A es un heterociclo opcionalmente sustituido de 5 elementos. Entre los ejemplos se incluyen dihidroimidazol, dihidroisoxazol, dihidropirazol, dihidrotiazol, dioxolano, ditiolano, ditiol, imidazol, isoxazol, isoxazolidina, oxatolano y pirazol opcionalmente sustituidos. En un aspecto de la exposición A no es furano, tiofeno o pirrol opcionalmente sustituidos.

[0051] En algunos compuestos, A es un heterociclo de 6 elementos opcionalmente sustituido (por ejemplo pirimidina).

[0052] En algunos, X es CR<sub>4</sub> o CHR<sub>4</sub>. En algunos, X es N o NR<sub>9</sub>. En algunos, X es O o S.

- [0053] En algunos, Y es CR<sub>4</sub> o CHR<sub>4</sub>. En algunos, Y es N o NR<sub>9</sub>. En algunos, Y es O o S.
- [0054] En algunos, Z es CR<sub>4</sub> o CHR<sub>4</sub>. En algunos, Z es N o NR<sub>9</sub>. En algunos, Z es O o S.
- 5 [0055] En algunos, X es N e Y es O. En algunos, X es N e Y es NR<sub>9</sub>. En algunos, X es N e Y es S. En algunos, X es N y Z es O. En algunos, X es N y Z es NR<sub>9</sub>. En algunos, X es N y Z es S. En algunos, X es N, Y es N y Z es NR<sub>9</sub>.
- 10 [0056] En algunos, R<sub>1</sub> es hidrógeno. En algunos, R<sub>1</sub> es nitrilo. En algunos, R<sub>1</sub> es alquilo inferior opcionalmente sustituido. En algunos, R<sub>1</sub> es OR<sub>1A</sub> o C(O)OR<sub>1A</sub> y R<sub>1A</sub> es, por ejemplo, hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido.
- [0057] En algunos, R<sub>2</sub> es OR<sub>2A</sub>. En algunos, R<sub>2</sub> es OC(O)R<sub>2A</sub> y R<sub>2A</sub> es, por ejemplo, hidrógeno. En algunos, R<sub>2</sub> es halógeno.
- 15 [0058] En algunos, R<sub>3</sub> es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo alquilo sustituido con uno o más halógenos o grupos OR<sub>3A</sub>, en los que R<sub>3A</sub> es, por ejemplo, hidrógeno o acetato). En algunos, R<sub>3</sub> es hidrógeno. En algunos, R<sub>3</sub> es hidroxilo. En algunos, R<sub>3</sub> es heteroalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo alcoxi). En algunos, R<sub>3</sub> es heteroalquilo sustituido con uno o más halógenos, hidroxilos o acetatos.
- 20 [0059] En algunos, R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo, arilo o alquilarilo opcionalmente sustituidos.
- [0060] En algunos, cada uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> es hidrógeno o halógeno. En algunos, uno o más de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> es hidroxilo o acetato. En algunos, la totalidad de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son hidroxilos.
- 25 [0061] En algunos, R<sub>9</sub> es hidrógeno o alquilo, arilo o alquilarilo opcionalmente sustituidos.
- [0062] Los compuestos de la invención pueden contener uno o más estereocentros, y pueden existir en forma de mezclas racémicas de enantiómeros o de mezclas de diastereómeros. La presente invención comprende las formas estereoméricamente puras de dichos compuestos, así como mezclas de dichas formas. Los estereoisómeros pueden sintetizarse asimétricamente o resolverse utilizando técnicas estándares, tales como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Ver, por ejemplo, Jacques J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725, 1977; Eliel E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, página 268 (E.L. Eliel, editor, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).
- 30 [0063] La presente invención comprende además mezclas estereoisoméricas de compuestos dados a conocer en la presente memoria. También comprende isómeros configuracionales de compuestos dados a conocer en la presente memoria, en mezclas o en forma pura o sustancialmente pura, tales como isómeros de cis(Z) y trans (E) alqueno e isómeros syn y anti.
- 35 [0064] Los compuestos preferidos de la invención son agentes reductores de linfocitos circulantes. Determinados compuestos inhiben el número de linfocitos circulantes, determinado utilizando el método descrito en los Ejemplos, en una proporción superior a aproximadamente 20, 50, 75, 100, 150 ó 200 por ciento. A este respecto, se ha encontrado que, aunque THI es capaz de reducir los linfocitos circulantes en ratones, muchos análogos y derivados de THI tales como 1-(4-metil-5-((1S,2R,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxi-butil)tiazol-2-il)etanona, presentan un efecto reducido o nulo sobre los linfocitos circulantes, a pesar de los esfuerzos en sentido contrario. Ver la patente WO 97/46543.
- 40 [0065] Sin respaldo teórico, se cree que los compuestos de la invención afectan a la ruta metabólica de S1P y pueden inhibir la S1P liasa directa o indirectamente *in vivo*. Son compuestos particulares los agentes potenciadores del nivel de S1P. Determinados compuestos incrementan la cantidad de S1P, determinada utilizando el método descrito posteriormente, en los Ejemplos, en una proporción superior a aproximadamente 10, 15, 20, 25 ó 30 veces.
- 45 [0066] Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica (por ejemplo modificando y añadiéndose a los enfoques descritos en Pyne S.G., *ACGC Chem. Res. Comm.* 11:108-112, 2000; Halweg K.M. y Büchi G., *J. Org. Chem.* 50:1134-1136, 1985). También pueden prepararse compuestos mediante los métodos dados a conocer posteriormente y variantes de los mismos, que resultarán evidentes para el experto ordinario en la materia.
- 50 [0067] Por ejemplo, pueden prepararse compuestos de fórmula I a partir de nitrilos disponibles comercialmente y/o preparados fácilmente, tal como se muestra a continuación:
- 55
- 60



en el que, por ejemplo, se combinan los reactivos con un equivalente de NaOMe en MeOH a temperatura ambiente, seguido de la adición de ácido (por ejemplo HCl acuoso).

### 5.3. Métodos de utilización

**[0068]** La presente invención se refiere a un método de modulación (por ejemplo de incremento) de la cantidad de S1P en un paciente (por ejemplo un ratón, rata, perro, gato o ser humano) que lo necesita, comprendiendo la administración en el paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención (es decir, un compuesto dado a conocer en la presente memoria).

**[0069]** Otro aspecto se refiere a un método para reducir el número de células T en la sangre de un paciente, que comprende administrar en el paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

**[0070]** Otro aspecto se refiere a un método de tratamiento, control o prevención de una enfermedad afectada (o que presenta síntomas afectados por) los niveles de S1P, comprendiendo la administración en un paciente que lo necesita de una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención.

**[0071]** Otro aspecto se refiere a un método de supresión de la respuesta inmunológica en un paciente, comprendiendo la administración en el paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

**[0072]** Otro aspecto se refiere a un método de tratamiento, control o prevención de una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio, comprendiendo la administración en un paciente que lo necesita de una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención. Entre los ejemplos de enfermedades y trastornos se incluyen la espondilitis anquilosante, el asma (por ejemplo el asma bronquial), la dermatitis atópica, la enfermedad de Behcet, la enfermedad de injerto contra huésped, el síndrome de Kawasaki, el lupus eritematoso, la esclerosis múltiple, la miastenia gravis, la polinosis, la soriasis, la artritis sorriática, la artritis reumatoide, el escleroderma, el rechazo del trasplante (por ejemplo de órgano, de células o de médula ósea), la diabetes de tipo 1 y la uveítis.

**[0073]** Entre las enfermedades y trastornos adicionales se incluyen la enfermedad de Addison, el síndrome antifosfolípido, la gastritis atrófica autoinmunitaria, aclorhidria autoinmunitaria, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Cröhn, el síndrome de Cushing, la dermatomiositis, el síndrome de Good-pasture, la enfermedad de Grave, la tiroiditis de Hashimoto, la atrofia adrenal idiopática, la trombocitopenia idiopática, el síndrome de Lambert-Eaton, el pemfigoide, el pénfigo vulgar, la anemia perniciosa, la poliarteritis nodosa, la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, la enfermedad de Raynaud, el síndrome de Reiter, la policondritis recidivante, el síndrome de Schmidt, el síndrome de Sjögren, la oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, tirotoxicosis, colitis ulcerosa y granulomatosis de Wegener.

**[0074]** La cantidad, vía de administración y programa de dosificación de un compuesto depende de factores tales como la indicación específica que debe tratarse, prevenirse o controlarse, y la edad, sexo y condición del paciente. Los papeles desempeñados por dichos factores son bien conocidos de la técnica y pueden incluirse mediante experimentación rutinaria. En una realización particular, se administra un compuesto de la invención en un paciente humano en una cantidad de aproximadamente 0,5, 1, 2,5 ó 5 mpk.

### 5.4. Formulaciones farmacéuticas

**[0075]** La presente invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención. Determinadas composiciones farmacéuticas son formas de dosificación de una sola dosis adecuadas para la administración oral, mucosal (por ejemplo nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial) o transdérmica en un paciente. Entre los ejemplos de formas de dosificación se incluyen, aunque sin limitación: tabletas, comprimidos, cápsulas tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas, sellos, trociscos, pastillas, dispersiones, supositorios, pomadas, cataplasmas

(apósitos), pastas, polvos, vendas, cremas, escayolas, soluciones, parches, aerosoles (por ejemplos aerosoles nasales o inhaladores), geles; formas de dosificación líquida adecuadas para la administración oral o mucosal en un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquida adecuadas para la administración parenteral en un paciente, y sólidos estériles (por ejemplo sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquida adecuadas para la administración parenteral en un paciente.

**[0076]** La formulación debe adecuarse al modo de administración. Por ejemplo, la administración oral requiere recubrimientos entéricos para proteger los compuestos de la presente invención de la degradación dentro del tracto gastrointestinal. De manera similar, una formulación puede contener ingredientes que faciliten la administración del ingrediente o ingredientes activos en el sitio de acción. Por ejemplo, pueden administrarse compuestos en formulaciones liposómicas con el fin de protegerlas de enzimas degradativos, de facilitar el transporte en el sistema circulatorio y de realizar el transporte a través de las membranas celulares hasta los sitios intracelulares.

**[0077]** De manera similar, los compuestos de solubilidad pobre pueden incorporarse en formas de dosificación líquida (y en formas de dosificación adecuadas para la reconstitución) con ayuda de agentes solubilizadores, emulsionantes y surfactantes tales como, aunque sin limitación, ciclodextrinas (por ejemplo la  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina, Captisol<sup>®</sup> y Encapsin<sup>™</sup> (ver, por ejemplo, Davis y Brewster, Nat. Rev. Drug Disc. 3:1023-1034, 2004), Labrasol<sup>®</sup>, Labrafil<sup>®</sup>, Labrafac<sup>®</sup>, cremafor y solventes no acuosos tales como, aunque sin limitación, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), aceites biocompatibles (por ejemplo de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles, ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos (por ejemplo DMSO:aceite de maíz).

**[0078]** También pueden incorporarse compuestos de solubilidad pobre en suspensiones utilizando técnicas conocidas en este campo. Por ejemplo, pueden suspenderse nanopartículas de un compuesto en un líquido para proporcionar una nanosuspensión (ver, por ejemplo, Rabinow, Nature Rev. Drug Disc. 3:785-796, 2004). Las formas nanoparticuladas de los compuestos indicados en la presente memoria pueden prepararse mediante los métodos descritos en las patentes U.S. Nos. de publicación 2004-0164194, 2004-0195413, 2004-0251332, 2005-0042177A1, 2005-0031691 A1 y las patentes U.S. Nos. 5.145.684, 5.510.118, 5.518.187, 5.534.270, 5.543.133, 5.662.883, 5.665.331, 5.718.388, 5.718.919, 5.834.025, 5.862.999, 6.431.478, 6.742.734 y 6.745.962, la totalidad de cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria como referencia. En una realización, la forma nanoparticulada comprende partículas que presentan un tamaño de partícula medio inferior a aproximadamente 2.000 nm, inferior a aproximadamente 1.000 nm o inferior a aproximadamente 500 nm.

**[0079]** La composición, forma y tipo de forma de dosificación variará dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprende, que una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los ingredientes activos que comprende, que una forma de dosificación oral utilizada para tratar la misma enfermedad. Ésta y otras maneras en las que difieren las formas específicas de dosificación comprendidas dentro de la presente invención resultarán evidentes para el experto en la materia. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, Mack Publishing, Easton PA, 1990.

#### 5.4.1. Formas de dosificación oral

**[0080]** Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas tales como, aunque sin limitación, tabletas (por ejemplo tabletas masticables), comprimidos, cápsulas y líquidos (por ejemplo jarabes saborizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos bien conocidos por el experto en la materia. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, Mack Publishing, Easton PA, 1990.

**[0081]** Las formas de dosificación oral típicas se preparan mediante la combinación del ingrediente o ingredientes activos en una mezcla íntima con por lo menos un excipiente según técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos. Los excipientes pueden presentarse en una amplia diversidad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración.

**[0082]** Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas. Si se desea, pueden recubrirse tabletas mediante técnicas acuosas o no acuosas estándares. Dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos convencionales. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mediante la mezcla uniforme e íntima de los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después conformando el producto en la presentación deseada en caso necesario. Pueden incorporarse desintegrantes en las formas de dosificación sólida para facilitar la disolución rápida. También pueden incorporarse

lubricantes para facilitar la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo, las tabletas).

#### 5.4.2. Formas de dosificación parenteral

5 **[0083]** Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse en pacientes por diversas vías, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, las vías subcutánea, intravenosa (incluyendo la inyección de bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración típicamente evita las defensas naturales del paciente frente a los contaminantes, las formas de dosificación parenteral son específicamente estériles o capaces de ser esterilizadas previamente a la administración en un paciente. Entre los ejemplos de formas de dosificación parenteral se incluyen, aunque sin limitación, soluciones listas para la inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para la inyección, suspensiones listas para la inyección, y emulsiones.

15 **[0084]** Los vehículos adecuados que pueden utilizarse para proporcionar formas de dosificación parenteral de la invención son bien conocidos por el experto en la materia. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación: agua para inyección USP, vehículos acuosos tales como, aunque sin limitarse a ellos, cloruro sódico para inyección, solución de Ringer para inyección, dextrosa para inyección, dextrosa y cloruro sódico para inyección y solución de Ringer-lactato para inyección; vehículos miscibles en agua tales como, aunque sin limitarse a ellos, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol, y vehículos no acuosos tales como, aunque sin limitarse a ellos, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

#### 5.4.3. Formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosal

25 **[0085]** Entre las formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosal se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, soluciones oftálmicas, pulverizaciones, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas del experto en la materia. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16a y 18a ediciones, Mack Publishing, Easton PA, 1980 y 1990, y Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4a edición, Lea & Febiger, Philadelphia, 1985. Entre las formas de dosificación transdérmica se incluyen parches de "tipo reservorio" o de "tipo matriz", que pueden aplicarse en la piel y llevarse durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

35 **[0086]** Los excipientes adecuados (por ejemplo portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden utilizarse para proporcionar formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosal son bien conocidas por el experto en la técnica farmacéutica, y dependen del tejido particular en el que se aplica una composición o forma de dosificación farmacéutica dada.

40 **[0087]** Dependiendo del tejido específico que debe tratarse, pueden utilizarse componentes adicionales previamente, conjuntamente o posteriormente al tratamiento con ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, pueden utilizarse intensificadores de la penetración para ayudar a administrar los ingredientes activos en el tejido.

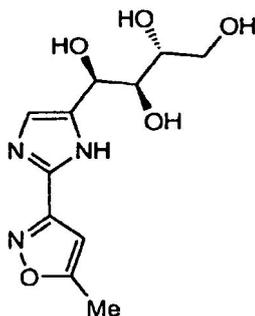
45 **[0088]** El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido en el que se aplica la composición o forma de dosificación farmacéutica, también pueden ajustarse para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. De manera similar, la polaridad de un portador solvente, su fuerza iónica, o la tonicidad pueden ajustarse para mejorar la administración. También pueden añadirse compuestos, tales como estearatos, a las composiciones o formas de dosificación farmacéutica para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos de manera que se mejore la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, a modo de agente emulsionante o surfactante, y a modo de agente potenciador de la administración o de la penetración. Pueden utilizarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

## 6. EJEMPLOS

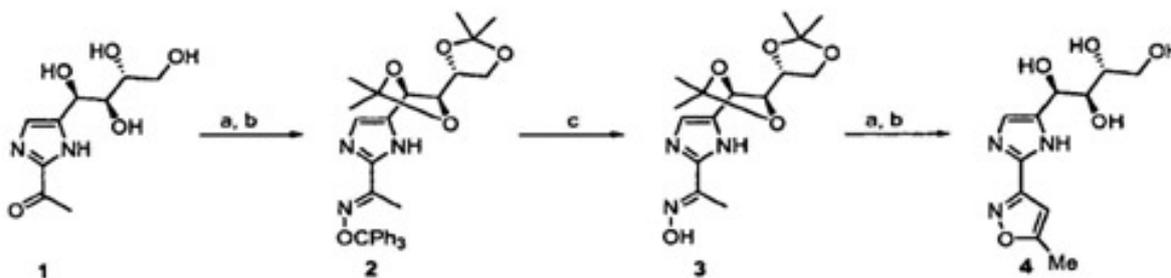
55 **[0089]** Podrán entenderse aspectos de la presente invención a partir de los ejemplos siguientes, que no limitan el alcance de la misma.

### 6.1. Síntesis de (1R,2S,3R)-1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol

**[0090]**



**[0091]** El compuesto del título se preparó mediante el método general A, que se muestra a continuación, en el Esquema 2:



**Esquema 2**

5 en las que: **a** es DCE: (MeO)<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub> (1:1), *p*-TsOH, 70°C; **b** es Ph<sub>3</sub>CONH<sub>2</sub>, MeOH, HCl 1 N (1,0 equiv.); **c** es HCl 2 N/dioxano; **d** es *n*-BuLi 4,0 equiv., THF, 0°C, después *N*-metil-*N*-metoxiacetamida 5,0 equiv.; y **e** es HCl 1 N:dioxano (1:1).

10 **[0092]** En particular, a una suspensión de **1** (4,34 g, 18,87 mmoles) en diclorometano (30 ml) se añadió 2,2-dimetoxipropano (30 ml), seguido de monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (900 mg, 4,72 mmoles). Se calentó la suspensión a 70°C durante 16 horas, después se enfrió a la temperatura ambiente y se trató con un exceso de trietilamina (1 ml). Se concentró la reacción y se secó con un azeótropo de tolueno, proporcionando un sólido de color ámbar que se utilizó inmediatamente sin purificación.

15 **[0093]** Se disolvió el sólido de color ámbar en MeOH (100 ml) y después se trató con *N*-tritol-hidroxilamina (6,75 g, 24,53 mmoles) y HCl 1 N (18,5 ml, 18,5 mmoles). La reacción se clarificó tras 1 hora, y se mantuvo a la temperatura ambiente durante 18 horas. Tras completarse, la reacción se neutralizó a pH=7 con solución de NaOH 10 N, y después se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material crudo mediante cromatografía en gel de sílice (32 a 63 µm, MeOH al 10%:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> *p*/NH<sub>4</sub>OH al 1%, proporcionando el producto protegido **2** (9,8 g, rendimiento de 91%, 2 etapas) en forma de una espuma blanca.

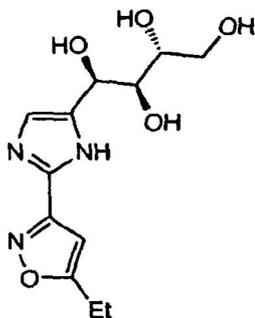
25 **[0094]** Se añadió dioxano anhidro 4 M (20 ml) a una solución de **2** (3,11 g, 5,48 mmoles) en dioxano anhidro (40 ml). Tras 1 hora, se concentró la reacción bajo vacío, después se redisolvió en DCM anhidro (60 ml), se trató con un exceso de trietilamina (5 ml) y seguidamente se concentró nuevamente. Se sometió el producto crudo a cromatografía flash en gel de sílice (MeOH al 3-8%:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> *p*/NH<sub>4</sub>OH al 0,5-1,0%), proporcionando la oxima **3** (1,05 g, rendimiento de 59%) en forma de una espuma blanca.

30 **[0095]** A una solución a -45°C de **3** (500 mg, 1,54 mmoles) en THF (15 ml) se añadió gota a gota una solución de hexano 1,6 M de *n*-BuLi (3,85 ml, 6,16 mmoles). Tras 10 minutos, se añadió gota a gota *N*-metil-*N*-metoxiacetamida (0,79 ml, 7,69 mmoles) y se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente. Tras 2 horas, se detuvo la reacción mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) y se diluyó con agua (5 ml) para disolver los sólidos. Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con Et<sub>2</sub>O (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (25 ml), después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo vacío. La espuma resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc al 60-90%:hexano), proporcionando un sólido en forma de espuma blanca.

40 **[0096]** A una solución de dicho sólido blanco intermedio en dioxano (5 ml) se añadió HCl 1 N (5 ml). La reacción se calentó a 80°C durante 2 horas, y después se concentró bajo presión reducida a sequedad. El sólido vítreo resultante se liofilizó a partir de agua (8 ml), proporcionando **4** (224 mg, rendimiento de 48%, 2 etapas) en forma de unos polvos blancos esponjosos. MS *m/z* C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M +H]<sup>+</sup> = 270; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7,54 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 5,2 (s, 1H), 3,83-3,59 (m, 4H), 2,49 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 174,3, 150,0, 136,6, 135,0, 118,1, 101,0, 73,1, 71,0, 65,0, 63,2.

## 6.2. Síntesis de (1R,2S,3R)-1-(2-(5-etilisoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol

[0097]

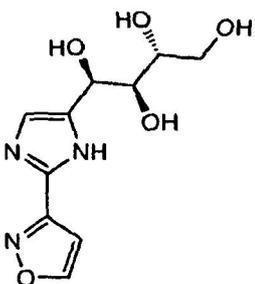


5

[0098] Se sintetizó este compuesto mediante el método general A, mediante la alquilación del intermediario **3** con amida de N-metil-N-metoxietilo. MS m/z  $C_{12}H_{17}N_3O_5$   $[M + H]^+ = 284$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  7.24 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.84-3.56 (m, 4H), 2.82-2.77 (m, 2H), 1.25 (t,  $J=6,0$  Hz, 3H).

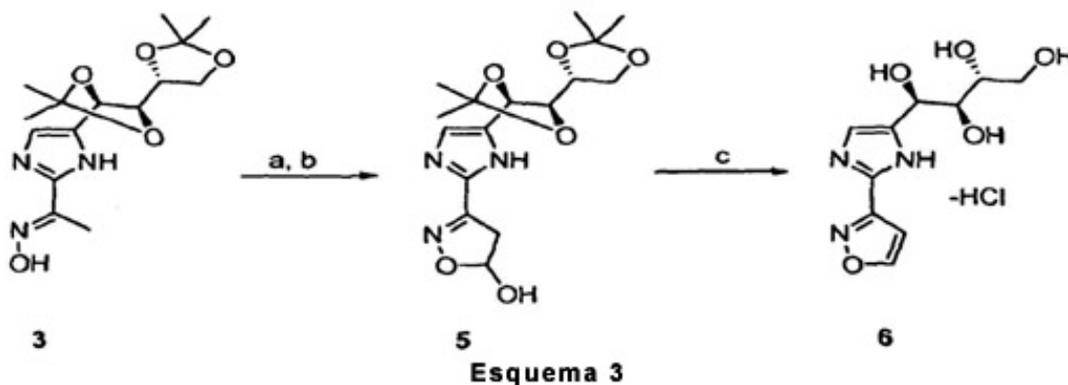
## 10 6.3. Síntesis de (1R,2S,3R)-1-(2-(5-isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol

[0099]



15

[0100] Este compuesto se preparó mediante la modificación del método general A, tal como se muestra a continuación, en el Esquema 3:



en las que: **a** es n-BuLi (4,0 equiv.), THF,  $0^\circ C$ , después DMF (5,0 equiv.); **b** es TFAA, piridina, DCM; y **c** es HCl 1 N:dioxano (1:1),  $50^\circ C$ .

20 [0101] En particular, a una solución a  $-45^\circ C$  de **3** (424 mg, 1,30 mmoles) en THF (15 ml) se añadió gota a gota una solución de hexano 2,5 M de n-BuLi (2,1 ml, 5,25 mmoles). Tras 10 minutos, se añadió gota a gota DMF anhidro (0,505 ml, 6,52 mmoles) y la reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. Tras 2 horas, se detuvo la reacción mediante la adición de  $NH_4Cl$  (10 ml) y se diluyó con agua (5 ml) para disolver los sólidos. Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con  $Et_2O$  (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (25 ml), después se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron bajo vacío. La espuma resultante se sometió a cromatografía flash en gel de sílice (MeOH al 3-6%:  $CH_2Cl_2$  con  $NH_4OH$  al 0,5%), proporcionando el hemiacetal **5** (220 mg, rendimiento de 47%) en forma de una espuma blanca.

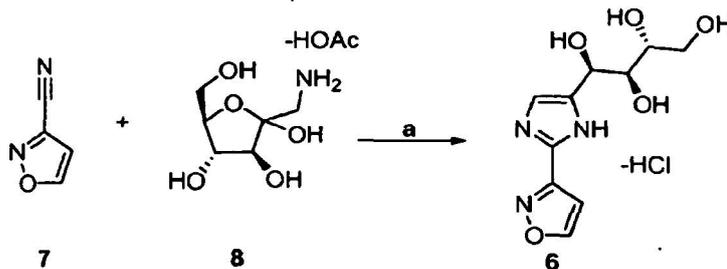
25

[0102] A una solución a  $0^\circ C$  de **5** (130 mg, 0,37 mmoles) en THF se añadió secuencialmente piridina (120  $\mu l$ , 1,48

mmoles) y anhídrido de ácido trifluoroacético. Se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente durante 10 minutos y después se calentó a 55°C durante 16 horas. Tras completarse lo anterior, se concentró la reacción bajo vacío, después se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc al 60-90%:hexano), proporcionando el heterobisacetal (60 mg, rendimiento de 47%) en forma de una espuma blanca que finalmente se desprotegió bajo condiciones ácidas estándares, proporcionando el compuesto del Ejemplo 3 en forma de un sólido cristalino blanco. MS m/z  $C_{10}H_{13}N_3O_5$   $[M + H]^+ = 256$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  8,87 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,63 (m, 2H).

#### 6.4. Síntesis alternativa de (1R,2S,3R)-1-(2-(5-isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol

[0103] El compuesto del título también se preparó mediante el enfoque denominado en la presente memoria método general B, que se muestra a continuación, en el Esquema 4:

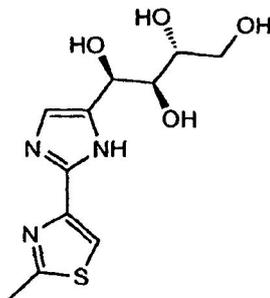


en las que: a es 1,0 equiv. de NaOMe en MeOH, a temperatura ambiente, y después HCl acuoso.

[0104] En particular, a una solución a temperatura ambiente del nitrilo 7 (600 mg, 6,38 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió MeONa al 25% p/v (0,83 ml, 3,83 mmoles). Tras 3 horas, se añadió fructosamina-acetato (1,53 g, 6,38 mmoles) y la solución se mantuvo a temperatura ambiente bajo agitación vigorosa durante 5 horas. A continuación, se añadió otra parte de MeONa al 25% p/v (0,66 ml, 3,19 mmoles) a la suspensión espesa. Tras 16 horas, se filtró la reacción y la torta se lavó con MeOH frío. A continuación, la torta se trató con HCl 1 N (20 ml) y se filtró. La solución acuosa se concentró bajo vacío hasta un peso constante, proporcionando el compuesto del título (1,30 g, rendimiento de 66%) en forma de unos polvos blancos.

#### 6.5. Síntesis de (1R,2S,3R)-1-(2-(2-metiltiazol-4-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol

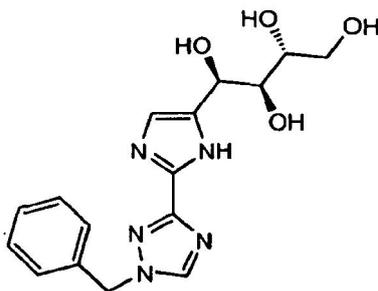
[0105]



[0106] Se preparó el compuesto del título mediante el método general B utilizando 2-metiltiazol-4-carbonitrilo (1,023 g, 8,25 mmoles), metóxido sódico en metanol (25% en peso, 1,07 ml, 4,95 mmoles), metanol (8,25 ml) y compuesto 8 (2,00 g, 8,26 mmoles). Tras 2,5 días, se añadió una parte adicional de metóxido sódico en metanol (al 25% en peso, 0,891 ml, 4,125 mmoles). Tras 24 horas, se recogió mediante filtración el sólido que se había formado y se lavó con metanol frío, proporcionando el compuesto del título (1,70 g, 5,96 mmoles, rendimiento de 72%). MS m/z  $C_{11}H_{15}N_3O_4S$   $[M + H]^+ = 286$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  2,81 (s, 3H), 3,67-3,75 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

#### 6.6. Síntesis de hidrocloreto de (1R,2S,3R)-1-(2-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol

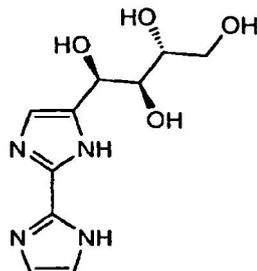
[0107]



[0108] El compuesto del título se preparó mediante el método general B, con las alteraciones siguientes: Se disolvió 1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (2,10 g, 11,4 mmoles) en metanol (12 ml) y se trató con metóxido sódico en metanol (al 25% en peso, 1,48 ml, 6,8 mmoles) y se agitó durante 18 horas y se añadió **8**, agitando después la reacción durante 18 horas. El sólido resultante se aisló mediante filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío, proporcionando un sólido blanco (3,20 g, 9,28 mmoles, rendimiento de 81%). Se suspendió dicho sólido en THF (50 ml), se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl (4 M en dioxano, 7,5 ml, 30 mmoles). Se retiró el baño de hielo y la suspensión se agitó durante 4 horas. Se aisló el sólido mediante filtración, se lavó con THF y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (3,50 g, 9,19 mmoles, rendimiento de 99%) en forma de un sólido blanco. MS m/z C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> = 346; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,81(s, 3H), 3,67-3,75 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

#### 6.7. Síntesis de (1R,2S,3R)-1-(1H,1'H-2,2'-biimidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol

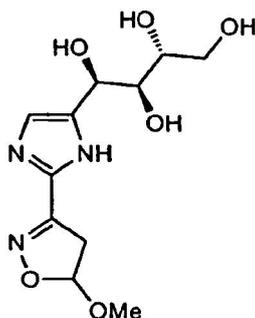
[0109]



[0110] El compuesto del título se preparó mediante el método general B, con las alteraciones siguientes. A una solución de 1H-imidazol-2-carbonitrilo (0,39 g, 4,17 mmoles) en metanol (4,8 ml) se añadió una solución de metóxido sódico en metanol (al 25% en peso, 0,54 g, 0,57 ml, 2,50 mmoles), se agitó durante 16 horas y se añadió el compuesto **8** (0,964 g, 4,17 mmoles) en 10 ml de MeOH. Se formó un precipitado y se filtró y se lavó con acetona (15 ml). Se concentró el filtrado a sequedad, y se purificó mediante HPLC preparativa (acetato acuoso 10 mM/acetoneitrilo), proporcionando el compuesto del título (0,0141 g, 0,0554 mmoles) en forma de un sólido blanquecino. MS m/z C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> = 255; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,56-3,57 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 7,04 (s, 1H).

#### 6.8. Síntesis de (1R,2S,3R)-1-(2-(5-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-3-il-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol

[0111]

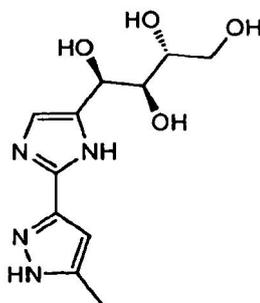


[0112] Se añadió una solución 1 M de HCl (10 ml) a una solución a temperatura ambiente del imidazol **5** (Esquema 3, 500 mg, 1,41 mmoles) en MeOH (10 ml). Se calentó la reacción a 50°C durante 8 horas, se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a sequedad, proporcionando el compuesto del título (430 mg, rendimiento de 100%) en

forma de unos polvos ligeramente amarillos en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros. MS m/z  $C_{11}H_{17}N_3O_6$   $[M + H]^+$  = 288; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  7,06 (s, 1H), 5,71 (d,  $J=7,2$  Hz) and 5,41 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,2-3,4 (m, 3H), 2,98-2,80 (m, 2H).

## 5 6.9. Síntesis de (1R,2S,3R)-1-(2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol

[0113]



[0114] Se preparó el compuesto del título a partir de 1-(5-((4S,4'R,5R)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bi(1,3-dioxolán)-5-il)-1H-imidazol-2-il)etanona (compuesto **9**) de la manera siguiente. Una solución de **9** (975 mg, 3,15 mmoles) en THF (15 ml) se añadió lentamente a una solución a  $-10^\circ C$  de hexametildisilazano potásico (15,72 ml de una solución de tolueno 0,5 M, 7,86 mmoles) en THF (15 ml). La reacción se mantuvo a  $-10^\circ C$  durante 10 minutos antes de la adición de acetato de etilo (1,55 ml, 15,75 mmoles). La reacción se calentó a la temperatura ambiente durante 1 hora, y después se detuvo mediante la adición de 30 ml de  $NH_4Cl$  (solución acuosa saturada). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (2x30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (30 ml) y solución hipersalina (30 ml), y después se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron. El material pardo resultante se utilizó sin purificación adicional.

[0115] El material crudo se disolvió en EtOH (20 ml) y se acidificó con HCl 1 N (5 ml). La solución bajo agitación a temperatura ambiente seguidamente se trató con un exceso de monohidrato de hidrazina (200  $\mu l$ ). Tras completarse, la reacción se ajustó a  $pH=7$  con NaOH 1 N, y después se concentró hasta un volumen de  $\sim 10$  ml. Se añadió DCM (30 ml) para disolver los sólidos, que habían precipitado de la solución acuosa, y se separaron las capas. La capa orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía flash en sílice (eluyente MeOH al 5-10%:DCM), proporcionando el pirazol protegido (204 mg, rendimiento de 19%) en forma de una espuma transparente.

[0116] Se añadió una solución de HCl 1 N (5 ml) a una solución a temperatura ambiente del heterociclo protegido (180 mg, 0,52 mmoles) y la reacción se calentó a  $50^\circ C$ . Tras 1,5 horas, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. Se redisolvió la espuma en 2 ml de MeOH, y después se trituró con 3 ml de  $Et_2O$  y se enfrió a  $0^\circ C$  antes de decantar los líquidos. Se lavó el sólido con  $Et_2O$  (2x2 ml), después se secó bajo un alto vacío, proporcionando el compuesto del título (130 mg, rendimiento de 70%) en forma de unos polvos blancos. MS m/z  $C_{16}H_{16}N_4O_4$   $[M + H]^+$  = 269; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  7,28 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,07 (d,  $J=0,9$ Hz, 1H), 3,74-3,54 (m, 4H), 2,22 (s, 1H); RMN  $^{13}C$  ( $D_2O$ ):  $\delta$  142,8, 139,1,136,3, 134,1, 116,0, 104,0, 72,6, 70,6, 64,4, 62,7, 9,6.

## 6.10. Medición de los efectos sobre los linfocitos en ratones

[0117] Se administraron compuestos mediante sonda oral o en el agua de bebida. Para los experimentos de dosificación oral, los compuestos se resuspendieron a partir de cristales a una concentración de 10 mg/ml en vehículo (por ejemplo agua). Se administró mediante sonda en ratones (híbridos F1 de la cepa 129/B6) una única dosis de 100 mg/kg de compuesto (equivalentes a 100 mpk de la base libre de cada compuesto) o un control de únicamente vehículo, y se devolvieron a sus jaulas. Dieciocho horas después de la dosificación se anestesiaron los ratones utilizando isoflurano y se recogieron los tejidos para el análisis tal como se describe más abajo. Para los estudios de agua de bebida, los compuestos se disolvieron a una concentración de 50 mg/ml en agua acidificada ( $pH = 2,8$ ) que contenía 10 g/l de glucosa. Se permitió a los ratones libre acceso a agua que contenía el compuesto (o solución glucosa a modo de control) durante 72 horas. Al final de las 72 horas, se recogieron los tejidos para el análisis.

[0118] Las mediciones del CBC se obtuvieron de la manera siguiente. Se anestesiaron los ratones con isoflurano y se recogió sangre del plexo retroorbital en tubos EDTA de recolección de sangre (Capiject-MQK, Terumo Medical Corp., Elkton, MD). Se llevó a cabo el análisis automático del CBC utilizando un instrumento Cell-Dyn 3500 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) o Hema Vet 850 (Drew Scientific, Inc., Oxford, CT).

[0119] Las mediciones de citometría de flujo (FACS) se obtuvieron de la manera siguiente. Se lisaron veinticinco  $\mu l$  de sangre completa mediante choque hipotónico, se lavaron una vez en 2 ml de tampón de lavado FACS

(FWB:PBS/BSA al 0,1%/NaN<sub>3</sub> al 0,1%/EDTA 2 mM) y se tiñeron durante 30 minutos a 4°C en la oscuridad con una combinación de anticuerpos conjugados con fluorocromo diluidos en 50 µl de FWB. Tras la tinción, las células se lavaron una vez con 2 ml de FWB y se resuspendieron en 300 µl de FWB para la captura.

5 **[0120]** Se siguieron procedimientos estándares para la extirpación no estéril del bazo y el timo.

10 **[0121]** Los órganos se dispersaron en suspensiones de células individuales forzando el tejido a través de un filtro celular de 70 µm (Falcon, Becton Dickinson Labware, Bedford, MA). Para el análisis de FACS, se lisaron RBCs mediante lisis hipotónica, se lavaron y se incubaron 1x10<sup>6</sup> células con 10 µl de anti-CD16/CD32 (Fc Block™, BD-PharMingen, San Diego, CA) (dilución 1/10 en FWB) durante 15 minutos a 4°C. Las células se tiñeron con una combinación de anticuerpos conjugados con fluorocromo diluidos en 50 a 100 µl de FWB, añadidos directamente a las células en Fc Block, durante 30 minutos a 4°C en la oscuridad. Tras la tinción, las células se lavaron una vez con 1 ml de FWB y se resuspendieron en 300 µl de FWB para la captura. Todos los anticuerpos se obtuvieron de BD-PharMingen, San Diego, CA, a menos que se indique lo contrario. Se analizaron muestras utilizando un citómetro de flujo FACSCalibur y software CellQuestPro (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, CA).

15 **[0122]** Las mezclas de anticuerpos utilizadas para el timo eran: TCRb APC Cy7; CD4 APC; CD8 PerCP; CD69 FITC y CD62LPE1. Las mezclas de anticuerpos utilizadas para el bazo y la sangre fueron: B220 PerCP; TCRb APC; CD4 APC Cy7; CD8PE Cy7; CD69FITC y CD62L PE.

### 20 6.11. Medición de los efectos sobre los niveles de S1P en ratones

25 **[0123]** Se midieron los niveles de S1P en bazos de ratón (híbridos de F1 de la cepa 129/B6) utilizando una adaptación del ensayo de unión de receptor radioactivo descrita en Murata N. *et al.*, Anal. Biochem. 282:115-120, (2000). Este método utiliza células HEK293F que sobreexpresan Edg-1, uno de los subtipos de receptor de S1P, y se basa en la competición de S1P marcado con S1P no marcado en una muestra dada.

30 **[0124]** Se transfectaron células HEK293F con el vector de expresión de receptor de S1P (Edg-1) pEFneo y se seleccionó un clon celular resistente a G418. Las células HEK293F que expresaban Edg-1 se cultivaron en 12 multiplacas en DMEM que contenía 5% (v/v) de FBS en una atmósfera de aire humidificado:CO<sub>2</sub> (19:1). Veinticuatro horas antes del experimento se cambió el medio por DMEM fresco (sin suero) que contenía 0,1% (p/v) de BSA.

35 **[0125]** Dieciocho horas después de administrar el compuesto de ensayo, se sacrificaron los ratones y se extirparon sus bazos y se congelaron. Se obtuvo S1P del tejido congelado utilizando métodos conocidos. Ver, por ejemplo, Yatomi Y. *et al.*, FEBS Lett. 404:173-174, 1997. En particular, 10 bazos de ratón en 1 ml de tampón fosfato 50 mM helado (pH 7,5) que contenía EGTA 1 mM, DTT 1 mM e inhibidores de proteasa completos de Roche se homogeneizaron tres veces a intervalos de un minuto en hielo. El resultado se centrifugó a 2.500 rpm y a 4°C durante 10 minutos para eliminar los residuos celulares. A continuación, se ultracentrifugó el sobrenadante a 45.000 rpm y a 4°C en un rotor 70Ti durante 1 hora para peletizar las proteínas asociadas a membranas. Se descartó el sobrenadante, y se resuspendió el pellet en volumen mínimo (~1 ml) de tampón fosfato 50 mM helado (pH 7,5) que contenía EGTA 1 mM, DTT 1 mM y glicerol al 33% en presencia de inhibidores de proteasa completos de Roche. Se midió la concentración de proteínas totales utilizando el ensayo de Bradford.

45 **[0126]** Se extrajo S1P en cloroformo/KCl/NH<sub>4</sub>OH (pH 12) y se reservó la fase acuosa superior. A continuación, se extrajo con cloroformo/metanol/HCl (pH < 1) y se reservó la fase orgánica inferior y se evaporó para proporcionar S1P, que se almacenó en un congelador hasta su utilización. Inmediatamente antes del ensayo, se disolvió la muestra seca mediante sonicación en un tampón de ligante que consistía de Tris-HCl 20 mM (pH 7,5), NaCl 100 mM, NaF 15 mM y BSA al 0,4% (p/v).

50 **[0127]** Se midió el contenido de S1p de la muestra mediante un ensayo de unión de receptores radioactivos basado en la unión competitiva de [<sup>33</sup>P]S1P con S1P en la muestra de células que expresaban Edg-1. Las células HEK293F que expresaban Edg-1 en 12 multiplacas confluentes se lavaron dos veces con el tampón de unión helado y después se incubaron con el mismo tampón que contenía [<sup>33</sup>P]S1P 1 nM (aproximadamente 18.000 dpm en cada pocillo) y dosis crecientes de S1P auténtico o muestra de ensayo en un volumen final de 0,4 ml. Se mantuvieron las placas sobre hielo durante 30 minutos, y las células se lavaron dos veces con el mismo tampón de unión helado para eliminar el ligando no unido. Las células se solubilizaron con una solución compuesta de SDS al 0,1%, NaOH al 0,4% y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 2%, y se contó la radioactividad utilizando un contador de centelleo líquido. Se estimó el contenido de S1P en el pocillo de ensayo mediante extrapolación a partir de la curva de desplazamiento estándar. Se calculó el contenido de S1P en la muestra o muestras de ensayo iniciales mediante multiplicación del valor obtenido de la curva estándar por la eficiencia de recuperación de la extracción de S1P y el factor de dilución.

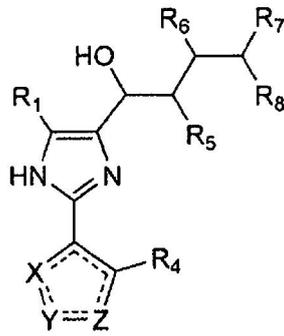
### 60 6.12. Efectos de los compuestos sobre los linfocitos en ratones

65 **[0128]** Mediante la utilización de los métodos descritos anteriormente, se determinaron los efectos *in vivo* de diversos compuestos. Los efectos de dos de los compuestos en comparación con los controles de vehículo se muestran en la figura 1. Los compuestos se administraron en ratones (híbridos de F1 de la cepa 129/B6) en agua de

bebida. Se obtuvieron los resultados 18 horas después de la dosificación oral de los compuestos a una concentración de 100 mpk.

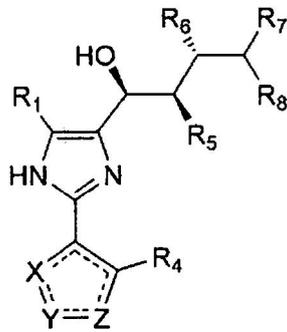
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula **II(a)**:



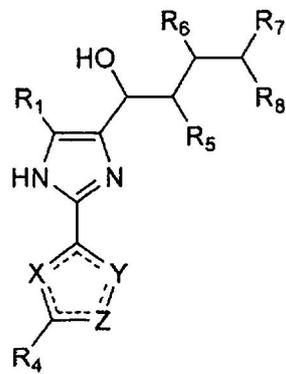
**II(a)**

5. o de fórmula **II(b)**:



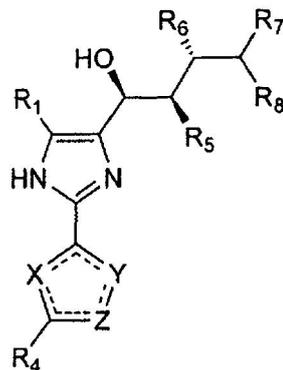
**II(b)**

o de fórmula **III(a)**:



**III(a)**

o de fórmula **III(b)**:



III(b)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

- 5 X es CR<sub>4</sub>, CHR<sub>4</sub>, N, NR<sub>9</sub>, O o S;  
 Y es CR<sub>4</sub>, CHR<sub>4</sub>, N, NR<sub>9</sub>, O o S;  
 Z es CR<sub>4</sub>, CHR<sub>4</sub>, N, NR<sub>9</sub>, O o S;  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido que presenta entre 1 y 4 átomos de carbono;  
 cada R<sub>4</sub> es, independientemente, OR<sub>4A</sub>, OC(O)R<sub>4A</sub>, hidrógeno, halógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, hete-  
 10 roalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos;  
 R<sub>5</sub> es OR<sub>5A</sub>, OC(O)R<sub>5A</sub>, hidrógeno o halógeno;  
 R<sub>6</sub> es OR<sub>6A</sub>, OC(O)R<sub>6A</sub>, hidrógeno o halógeno;  
 R<sub>7</sub> es OR<sub>7A</sub>, OC(O)R<sub>7A</sub>, hidrógeno o halógeno;  
 R<sub>8</sub> es CH<sub>2</sub>OR<sub>8A</sub>, CH<sub>2</sub>OC(O)R<sub>8A</sub>, hidrógeno o halógeno;  
 15 cada R<sub>9</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquil-  
 heterociclo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; y  
 cada uno de R<sub>5A</sub>, R<sub>6A</sub>, R<sub>7A</sub> y R<sub>8A</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo, arilo o alquilarilo opcionalmente susti-  
 20 tuidos.
3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que X es N e Y es O, o en el que X es N e Y es NR<sub>9</sub>, o en el que X  
 es N e Y es S, o en el que X es N y Z es O, o en el que X es N y Z es NR<sub>9</sub>, o en el que X es N y Z es S, o en el que  
 25 X es N, Y es N y Z es NR<sub>9</sub>.
4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R<sub>9</sub> es hidrógeno o alquilo, arilo o alquilarilo opcionalmente susti-  
 tuidos.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo opcionalmente  
 30 sustituido que presenta entre 1 y 4 carbonos.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que uno o más de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> es acetato o  
 hidroxilo.
- 35 7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que la totalidad de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son acetatos, o en el que la totali-  
 dad de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son hidroxilos.
8. Compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el com-  
 40 puesto es:  
 (1R,2S,3R)-1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol;  
 (1R,2S,3R)-1-(2-(5-etilisoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol;  
 (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il) butano-1,2,3,4-tetraol;  
 (1R,2S,3R)-1-(2-(2-metiltiazol-4-il)-1H-imidazol-4-il) butano-1,2,3,4-tetraol;  
 45 hidrocloreuro de (1R,2S,3R)-1-(2-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-imidazol-4-il) butano-1,2,3,4-tetraol;  
 (1R,2S,3R)-1-(1H,1'H-2,2'-biimidazol-5-il) butano-1,2,3,4-tetraol;  
 (1R,2S,3R)-1-(2-(5-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il) butano-1,2,3,4-tetraol; o  
 (1R,2S,3R)-1-(2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-imidazol-5-il) butano-1,2,3,4-tetraol.
- 50 9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un

excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

**10.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica según la reivindicación 4 para la utilización como medicamento.

5 **11.** Compuesto o composición farmacéutica según la reivindicación 10, para la utilización como medicamento destinado a reducir el número de linfocitos circulantes en un paciente, a modular la cantidad de S1P en un paciente, a suprimir la respuesta inmunológica en un paciente, a tratar, controlar o prevenir una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno es espondilitis anquilosante, asma (por ejemplo asma bronquial), dermatitis atópica,  
10 enfermedad de Behcet, enfermedad del injerto contra el huésped, síndrome de Kawasaki, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia gravis, polinosis, soriasis, artritis soriática, artritis reumatoide, escleroderma, rechazo del trasplante (por ejemplo de órgano, células o médula ósea), diabetes de tipo 1 ó uveitis.

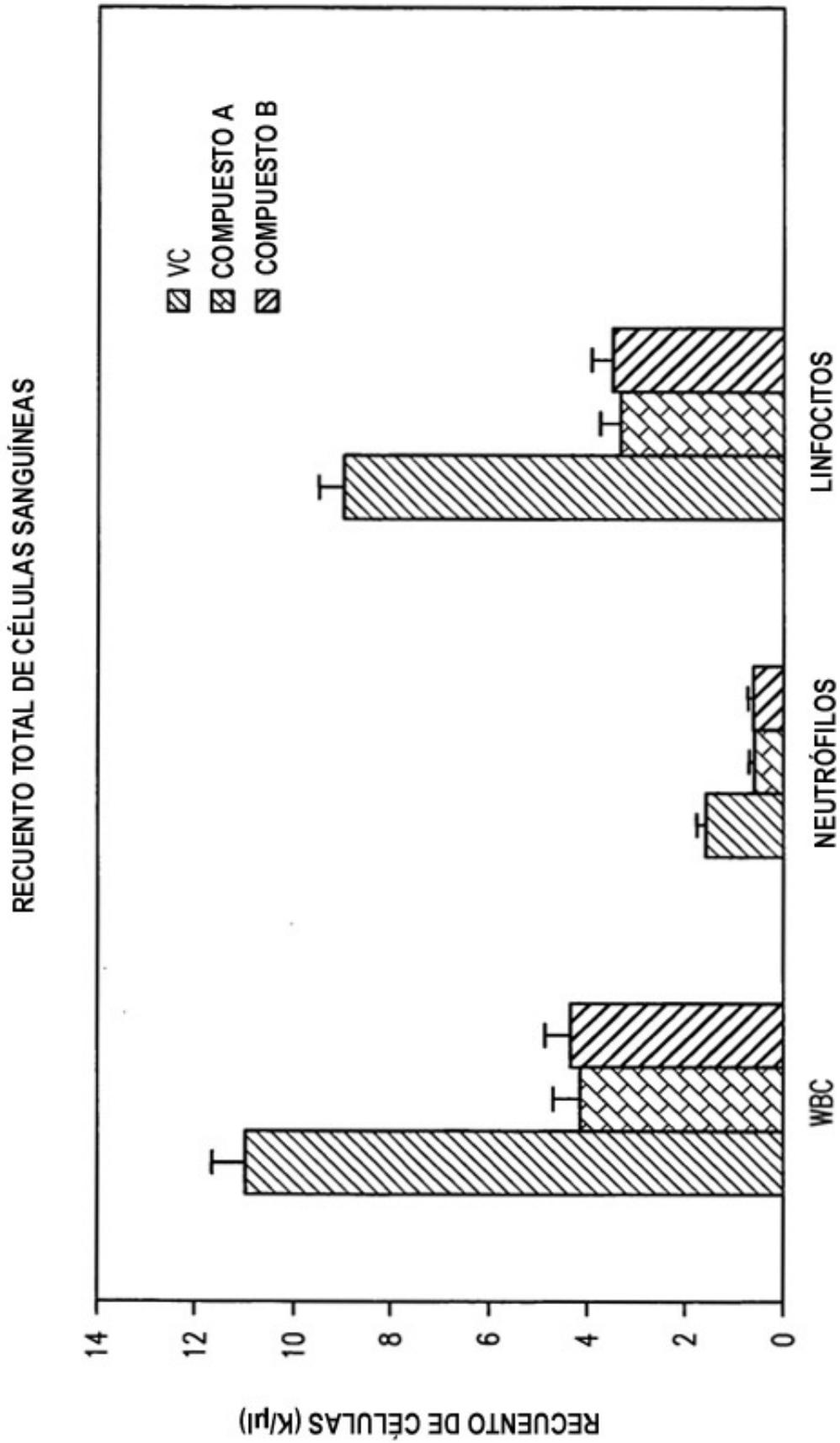


FIG. 1