



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 422**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4184 (2006.01) **A61K 31/437** (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01) **A61K 31/45** (2006.01)

C07D 235/30 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02769042 .9**

96 Fecha de presentación : **09.10.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1434579**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2004**

54

Título: **Derivados de imidazol como agentes antiinflamatorios.**

30

Prioridad: **09.10.2001 US 327818 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2011

73

Titular/es: **AMGEN Inc.**
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72

Inventor/es: **Frenkel, Alexander David;**
Lively, Sarah Elizabeth;
Powers, Jay P.;
Smith, Andrew;
Sun, Daqing;
Tomooka, Craig y
Wang, Zhulun

74

Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 367 422 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazol como agentes antiinflamatorios

Antecedentes de la invención

5 El reclutamiento de células inmunitarias en los sitios de lesión implica las interacciones concertadas de un gran número de mediadores solubles. Parece que varias citocinas desempeñan papeles clave en estos procesos, en concreto IL-1 y TNF. Ambas citocinas se derivan de células mononucleares y macrófagos, junto con otros tipos de células. Fisiológicamente, producen muchas de las mismas respuestas proinflamatorias, incluyendo fiebre, sueño y anorexia, movilización y activación de leucocitos polimorfonucleares, inducción de las enzimas ciclooxigenasa y lipoxigenasa, aumento en la expresión de moléculas de adhesión, activación de linfocitos B, linfocitos T, y linfocitos citolíticos naturales y estimulación de producción de otras citocinas. Otras acciones incluyen una contribución a la degeneración tisular observada en condiciones inflamatorias crónicas, tales como estimulación de proliferación de fibroblastos, inducción de colagenasa, etc. También han estado implicadas en el proceso de resorción ósea y de regulación del tejido adiposo. Por tanto, estas citocinas desempeñan papeles clave en un gran número de trastornos patológicos, incluyendo artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, diabetes, obesidad, 10 cáncer, sepsis, etc.

Se ha demostrado la importancia de IL-1 en la inflamación por la capacidad de la proteína antagonista del receptor IL-1 altamente específico (IL-1Ra, o ZRAP) para aliviar afecciones inflamatorias (para una revisión, véase, por ejemplo, Dinarello (1997) *Cytokine Growth Factor Rev.* **8**: 253-265).

20 El tratamiento de IL-1 de las células induce la formación de un complejo constituido por las dos cadenas del receptor de IL-1, IL-1R1 e IL-1RAcP, y el heterodímero resultante recluta una molécula adaptora designada como MyD88 (Wesche y cols. (1999) *J. Biol. Chem.* **274**: 19403-19410). MyD88 se une a una proteína designada IRAK (cinasa asociada a receptor de IL-1) (véase, O'Neill y cols. (1998) *J. Leukoc. Biol.* **63** (6): 650-657, Auron (1998) *Cytokine Growth Factor Rev.* **9** (3-4): 221-237 y O'Neill (2000) *Biochem. Soc. Trans.* **28** (5) 557-563, para más información). IRAK se fosforila posteriormente y se libera del complejo receptor para interactuar con un factor asociado al receptor del factor de necrosis tumoral, TRAF6, que transduce la señal a moléculas efectoras en dirección 3' (CaO y cols. (1996) *Nature* **383**: 443-446). TRAF6 puede desencadenar la cascada de cinasa NIK/IKK para activar el factor de transcripción NF- κ B. NF- κ B regula una serie de genes que, a su vez, regulan las respuestas inmunitarias e inflamatorias.

30 Se han identificado cuatro IRAK: IRAK-1 (Cao, y cols. (1996) *Science* **271**: 1128-1131), IRAK-2 (Muzio, y cols. (1997) *Science* **278**: 1612-1615), el IRAK-M específico de células monomieloides, también conocido como IRAK-3 (Wesclie, y cols. (1999) *J. Biol. Chem.* **274**: 19403-10) e IRAK-4 (publicación PCT N.º WO 01/053641). Las proteínas IRAK han demostrado que desempeñan un papel en la transducción de señales aparte de las originadas de los receptores de IL-1, incluyendo señales desencadenadas por la activación de receptores de IL-18 (Kanakaraj y cols. (1999) *J. Exp. Med.* **189** (7): 1129-1138) y receptores de LPS (Yang y cols. (1999) *J. Immunol* **163**: 639-643; Wesche y cols. (1999) *J. Biol. Chem.* **274**: 19403-19410). La sobreexpresión de IRAK-2 e IRAK-M ha mostrado que puede reconstituir la respuesta a IL-1 y LPS en una línea celular con deficiencia de IRAK.

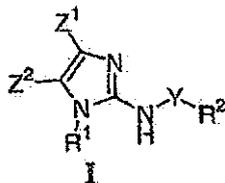
40 La identificación de compuestos que modulan la función de las proteínas IRAK representa un enfoque atractivo para el desarrollo de agentes terapéuticos para el tratamiento de afecciones y enfermedades inflamatorias, de proliferación celular e inmuno-relacionadas, asociadas con la transducción de la señal mediada por IRAK, tales como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, diabetes, obesidad, enfermedad alérgica, psoriasis, asma, rechazo de injerto, cáncer y sepsis.

Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones.

45 La presente invención se refiere a compuestos que modulan la cinasa asociada al receptor de interleucina-1 (IL-1) (IRAK) y son útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones y enfermedades inflamatorias, de proliferación celular e inmuno-relacionadas. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de los compuestos y composiciones en cuestión en la prevención o el tratamiento de afecciones o enfermedades mediadas por IRAK.

Los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la fórmula general (I):



en la que

R¹ es cicloalquilo (C₃-C₈), no sustituido o sustituido;

R² es arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido;

5 Y es C(O); y

Z¹ y Z² se combinan para formar un anillo aromático de 6 miembros condensado adicional, no sustituido o sustituido.

A menos que se indique de otro modo, los compuestos proporcionados en la fórmula anterior pretenden incluir sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además el uso en métodos para tratar o prevenir afecciones inflamatorias, trastornos proliferativos celulares o trastornos inmuno-relacionados o que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos o composiciones anteriores.

15 La presente invención también proporciona el uso en métodos para tratar o prevenir una afección o trastorno sensible a modulación de IRAK, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

La presente invención también proporciona el uso en métodos para tratar o prevenir una afección o trastorno mediado por IRAK, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

20 La presente invención también proporciona el uso en métodos para modular IRAK que comprenden poner en contacto una célula con un compuesto de fórmula I.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 proporciona estructuras ejemplares de compuestos preferidos de la invención.

Descripción detallada de la invención

25 Abreviaturas y definiciones

Las abreviaturas usadas en el presente documento son convencionales, a menos que se defina de otro modo.

30 Como se usa en el presente documento, el término "IRAK" se refiere a una proteína cinasa asociada al receptor de interleucina-1 (IL-1) o una variante de la misma que puede mediar una respuesta celular a IL-1 *in vitro* o *in vivo*. IRAK puede ser cinasa activa o cinasa inactiva. Las IRAK cinasas inactivas ejemplares incluyen IRAK-1 e IRAK-4. Las IRAK cinasas inactivas ejemplares incluyen IRAK-2 e IRAK-3 (también conocidas como IRAK-M). Las IRAK cinasas activas pueden transfosforilar otras proteínas o autofosforilarse. En realizaciones preferidas, IRAK es IRAK-1 y/o IRAK-4.

35 Las variantes de IRAK incluyen proteínas sustancialmente homólogas a la IRAK nativa, es decir, proteínas que tienen una o más sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos que se producen de forma natural o no natural, (por ejemplo, fragmentos, homólogos y derivados de IRAK). Preferentemente, la secuencia de aminoácidos de una variante de IRAK es al menos aproximadamente un 80% idéntica a una IRAK nativa, más preferentemente al menos aproximadamente un 90% idéntica, y lo más preferentemente al menos aproximadamente un 95% idéntica.

40 Los términos "transducción de señales", "señalización" y términos relacionados se refieren a un proceso a través del que una señal extracelular (por ejemplo, la concentración de una citocina, hormona, neurotransmisor, factor de crecimiento) se transmite por medio de una cascada de interacciones proteína-proteína intracelulares al núcleo celular y genera una o más respuestas celulares (por ejemplo, transcripción de genes, secreción de proteínas, mitosis, apoptosis). La interacción de una molécula de señalización extracelular (por ejemplo, una citocina, una hormona, un neurotransmisor, un factor de crecimiento) con uno o más receptores de proteínas transmembrana en la superficie celular puede activar una o más rutas de transducción de señales. Las interacciones proteína-proteína en una ruta de transducción de señales pueden ser multivalentes e incluir una modificación de proteína covalente y/o no-covalente.

Una molécula de señalización intracelular, es decir, una proteína de transducción de señales o un transductor de señales, puede estar implicada en una o más rutas de transducción de señales. Como se describe en el presente documento, las interacciones proteína-proteína incluyen interacciones directas e indirectas.

5 Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a un procedimiento para aliviar o abrogar una enfermedad y/o los síntomas que conlleva.

Los términos "prevenir" y "prevención" se refieren a un procedimiento para impedir que un sujeto adquiera una enfermedad. Como se usan en el presente documento, "prevenir" y "prevención" también incluyen reducir el riesgo de un sujeto de contraer una enfermedad.

10 Como se usa en el presente documento, la frase "afección o trastorno sensible a IRAK" y frases y términos relacionados se refieren a una afección o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de IRAK. Respuestas favorables a la modulación de IRAK incluyen alivio o abrogación de la enfermedad y/o los síntomas que conlleva, la inhibición de la enfermedad, es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y regresión de la enfermedad o de sus síntomas clínicos. Una afección o enfermedad sensible a IRAK puede ser completa o parcialmente sensible a una modulación de IRAK. Una afección o trastorno sensible a IRAK puede estar asociado con una actividad de IRAK inapropiada, por ejemplo, menor o mayor de lo normal. Una actividad funcional de IRAK inapropiada se puede presentar como resultado de la expresión de IRAK en células que normalmente no expresan IRAK, una disminución en la expresión de IRAK (lo que conduce, por ejemplo, a trastornos y enfermedades lipídicas y metabólicas) o un aumento en la expresión de IRAK. Un trastorno o enfermedad sensible a IRAK puede incluir un trastorno o enfermedad mediada por IRAK, definida a continuación.

20 Como se usa en el presente documento, la frase "afección o trastorno mediado por IRAK" y frases y términos relacionados se refieren a una afección o trastorno caracterizado por una actividad de IRAK inadecuada, por ejemplo, menor o mayor de lo normal. Una actividad funcional de IRAK inapropiada se puede presentar como resultado de la expresión de IRAK en células que normalmente no expresan IRAK, un aumento en la expresión de IRAK o grado de activación intracelular (lo que conduce, por ejemplo, a trastornos y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias) o una disminución en la expresión de IRAK. Una afección o trastorno mediado por IRAK puede estar completa o parcialmente mediado por una actividad funcional de IRAK inadecuada. Sin embargo, una afección o trastorno mediado por IRAK es uno en el que la modulación de IRAK da como resultado un efecto sobre la afección o trastorno subyacente (por ejemplo, un inhibidor de IRAK da como resultado una mejora en el bienestar del paciente, al menos, en algunos pacientes).

30 Como se usa en el presente documento, la frase "afección o trastorno mediado por NF-κB" y frases o términos relacionados se refieren a una afección o trastorno caracterizado por una actividad de NF-κB inadecuada, por ejemplo, menor o mayor de lo normal. Una actividad funcional de NF-κB inapropiada se puede presentar como resultado de la expresión de NF-κB en células que normalmente no expresan NF-κB, de expresión de NF-κB incrementada o de grado de activación intracelular (que conduce, por ejemplo, a trastornos y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias) o una disminución en la expresión de NF-κB. Una afección o trastorno mediado por NF-κB puede estar completa o parcialmente mediado por una actividad funcional de NF-κB inapropiada. Sin embargo, una afección o trastorno mediado por NF-κB es uno en el que la modulación de la activación de κB da como resultado un efecto sobre la afección o trastorno subyacente (por ejemplo, un inhibidor de la activación de NF-κB da como resultado una mejora en el bienestar del paciente, al menos, en algunos pacientes).

40 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto en cuestión que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional de la salud.

45 El término "modular" se refiere a la capacidad de un compuesto de aumentar o disminuir la función y/o expresión de IRAK, en el que la función de IRAK puede incluir actividad cinasa y/o unión a proteínas. La modulación se puede producir *in vitro* o *in vivo*. La modulación, como se describe en el presente documento, incluye la inhibición o activación de la función de IRAK y/o el descenso o el incremento de la expresión de IRAK, bien directa o bien indirectamente. Preferentemente, un modulador activa la función IRAK y/o incrementa la expresión de IRAK. Más preferentemente, un modulador activa o inhibe la función de IRAK y/o incrementa o desciende la expresión de IRAK. Lo más preferentemente, un modulador inhibe la función de IRAK y/o desciende la expresión de IRAK. La capacidad de un compuesto para inhibir la función de IRAK se puede demostrar en un ensayo enzimático o en un ensayo basado en células (por ejemplo, la inhibición de la activación de NF-κB estimulada por IL-1).

El "sujeto" se define en el presente documento para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

55 El término "alquilo" por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca de otro modo, un radical de hidrocarburo cíclico o de cadena lineal o ramificada, o una combinación de los mismos, que puede estar completamente saturado, mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales di- y multivalentes, teniendo el número de átomos de carbono designados (es decir, C₁-C₈ significa de uno a ocho carbonos). Ejemplos de radicales de

5 hidrocarburo saturados incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen grupos vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los isómeros y homólogos superiores.

10 El término "alquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, como se ejemplifica por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, e incluye además los grupos descritos a continuación como "heteroalquileo". Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá desde 1 hasta 24 átomos de carbono, siendo preferidos en la presente invención los grupos que tienen 10 ó menos átomos de carbono. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que generalmente tiene ocho o menos átomos de carbono.

15 Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquilitio" (o tialcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente. Asimismo, el término dialquilamino se refiere a un grupo amino que tiene dos grupos alquilo unidos que pueden ser iguales o diferentes.

20 El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se establezca de otro modo, un radical de hidrocarburo cíclico, o de cadena lineal o ramificada, o una combinación de los mismos, constituido por el número establecido de átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados de O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El/los heteroátomo(s) O, N y S pueden estar colocados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede estar colocado en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Ejemplos incluyen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Pueden estar consecutivos hasta dos heteroátomos, tales como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Cuando se usa un prefijo tal como (C₂-C₈) para referirse a un grupo heteroalquilo, el número de carbonos (2-8, en este ejemplo) pretende incluir también los heteroátomos. Por ejemplo, un grupo heteroalquilo C₂ pretende incluir, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{OH}$ (un átomo de carbono y un heteroátomo reemplazando un átomo de carbono) y $-\text{CH}_2\text{SH}$. El término "heteroalquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para grupos heteroalquileo, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos de los extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino, y similares). Aún más, para grupos de enlace de alquileo y heteroalquileo, no se prevé la orientación del grupo de enlace.

35 Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo" por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se establezca de otro modo, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo" respectivamente. Por tanto, se pretende que los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo" se incluyan en los términos "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une al resto de la molécula. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares.

40 Como se usa en el presente documento, los términos "alquilo (C₃-C₈) cíclico" y "cicloalquilo (C₃-C₈)" se refieren a un radical de hidrocarburo cíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Cuando un sufijo tal como (C₃-C₈) se usa para referirse a un grupo heterocicloalquilo, por ejemplo, "heterocicloalquilo (C₃-C₈)", el número de carbonos (de tres a ocho, en este ejemplo) pretende incluir también los heteroátomos.

45 Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se establezca de otro modo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, términos tales como "haloalquilo", pretenden incluir alquilo sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en un número que varía desde uno hasta (2m'+1), en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo (C₁-C₄)" pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares. Por tanto, el término "haloalquilo" incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con átomos de halógeno en un número que varía desde dos hasta (2m'+1) átomos de halógeno, donde m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo). El término "perhaloalquilo" significa, a menos que se establezca de otro modo, alquilo sustituido con (2m'+1) átomos de halógeno, en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "perhaloalquilo (C₁-C₄)" pretende incluir trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo y similares.

El término "arilo" significa, a menos que se establezca de otro modo, un sustituyente de hidrocarburo poliinsaturado, normalmente aromático, que puede ser un único anillo o anillos múltiples (hasta tres anillos) que están condensados entre sí o enlazados covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el/los átomo(s) de nitrógeno está(n) opcionalmente cuaternizado(s). Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalino, 5-quinoxalino, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo y 8-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de sistemas de anillo arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes adecuados descritos a continuación.

Para mayor brevedad, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye ambos anillos arilo y heteroarilo, según se define anteriormente. Por tanto, el término "arilalquilo" pretende incluir los radicales en los que un grupo arilo se une a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo fenetilo, piridilmetilo y similares), incluyendo los grupos alquilo en los que el grupo alquilo es un grupo heteroalquilo.

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo") pretende incluir ambas formas sustituidas y no sustituidas del radical indicado, a menos que se indique de otro modo. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan a continuación.

Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo los grupos a menudo denominados como alquilenilo, alqueniilo, heteroalquilenilo, heteroalqueniilo, alquiniilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueniilo y heterocicloalqueniilo) pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN y -NO₂ en un número que varía desde cero hasta (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical. R', R'' y R''' cada uno independientemente se refieren a hidrógeno, alquilo y heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, grupos alcoxi o tioalcoxi, o grupos aril-alquilo (C₁-C₄). Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. De la discusión anterior sobre los sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" en el sentido más amplio pretende incluir grupos tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ y similares). Preferentemente, los grupos alquilo tendrán desde 0-3 sustituyentes, más preferentemente 0, 1 ó 2 sustituyentes, a menos que se especifique de otro modo.

De forma similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variadas y se seleccionan de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR'-C(O)NR''R''', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxi (C₁-C₄) y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que varía desde cero hasta el número total de valencias libres en el sistema de anillos aromáticos; y donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y heteroalquilo (C₁-C₈), arilo y heteroarilo no sustituidos, (aril no sustituido)-alquilo (C₁-C₄), y (aril no sustituido)oxi-alquilo (C₁-C₄).

Dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden reemplazar opcionalmente con un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, en la que T y U son independientemente, -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y el subíndice q es un número entero desde 0 hasta 2. De forma alternativa, dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden reemplazar opcionalmente con un sustituyente de fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en la que A y B son independientemente, -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace sencillo, y el subíndice r es un número entero desde 1 hasta 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado se puede reemplazar opcionalmente por un enlace doble. De forma alternativa, dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden reemplazar opcionalmente con un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, en la que los subíndices s y t son independientemente números enteros desde 0 hasta 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)₂NR'- es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) no sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que están preparadas con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes concretos hallados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de bases se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, tanto sola como en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio,

calcio, amonio, amino orgánico, o magnesio o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácidos se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, bien solo o bien en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o de fósforo y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También están incluidas las sales de aminoácidos tales como arginato y similares y las sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge y cols. (1977) J. Pharm. Sci. 66: 1-19). Varios compuestos específicos de la presente invención contienen ambas funcionalidades ácida y básica que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o bien de ácidos.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto parental de forma convencional. La forma parental del compuesto difiere de las distintas formas de sal en varias propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por el contrario, las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto para los fines de la presente invención.

Además de formas de sal, la presente divulgación proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención por procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con un reactivo químico o enzima adecuada. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral, mientras que el fármaco original no. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. En la técnica se conoce una amplia variedad de derivados de profármacos, tales como los que se basan en la escisión hidrolítica o la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la presente invención que se administra como un éster (el "profármaco"), pero después se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto de la invención.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas amorfas o cristalinas múltiples. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; se pretende que todos los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales estén comprendidos dentro del alcance de la presente invención,

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radioactivas o no, estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones y procedimientos útiles en la modulación de IRAK. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son compuestos que inhiben al menos una función o característica de un polipéptido de IRAK de mamífero, por ejemplo, un polipéptido de IRAK humana.

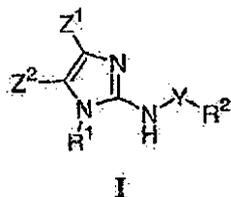
Se ha descrito la proteína IRAK-1 humana de longitud completa (N.º de referencia de GenBank L76191), véase, por ejemplo, Cao y cols. (1996) Science 271 (5252): 1128-1131, IRAK-1 es una proteína cinasa activa y que puede autofosforilarse *in vitro*. Sin embargo, se ha demostrado que no se requiere la actividad enzimática para una respuesta celular mediada por IRAK a IL-1, por ejemplo, activación de NF- κ B estimulada por IL-1. IRAK-4 (N.º de referencia de GenBank AX196260) se describe en la publicación PCT N.º WO 01/051641.

Moduladores de IRAK

La presente invención proporciona compuestos que tienen actividad antiinflamatoria y anti-inmunoreguladora. Se cree que los compuestos de la invención interferirán con la transducción de la señal inducida por IL-1 de forma inapropiada modulando específicamente o inhibiendo la función de IRAK, por ejemplo, la función de IRAK-1 y/o IRAK-4. IRAK es un componente intracelular de la ruta de señalización que se activa por la unión de IL-1 al receptor de IL-1 (IL-1R). En particular, IRAK se asocia con el complejo de receptor activo y transduce la señal de IL-1 interactuando con una o más moléculas de señalización intracelular. Las respuestas celulares a la transducción de señales mediada por IRAK incluyen el aumento en la transcripción de los genes que regulan las respuestas inflamatorias e inmunitarias, por ejemplo, NF- κ B. Por lo tanto, la inhibición de la función de IRAK, por ejemplo, la inhibición de la actividad cinasa de IRAK, inhibirá una respuesta celular mediada por IRAK y tratará o prevendrá una afección o trastorno mediado por IRAK.

Aunque no se requiere una comprensión precisa del mecanismo por el que los compuestos de la presente invención inhiben una respuesta mediada por IRAK para la práctica de la presente invención, se cree que los compuestos interfieren con la fosforilación por IRAK de una o más proteínas intracelulares, incluyendo la propia IRAK. Los compuestos contemplados por la invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos ejemplares proporcionados en el presente documento.

Los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la fórmula general (I):



en la que

20 R^1 es cicloalquilo (C_3 - C_8), no sustituido o sustituido;

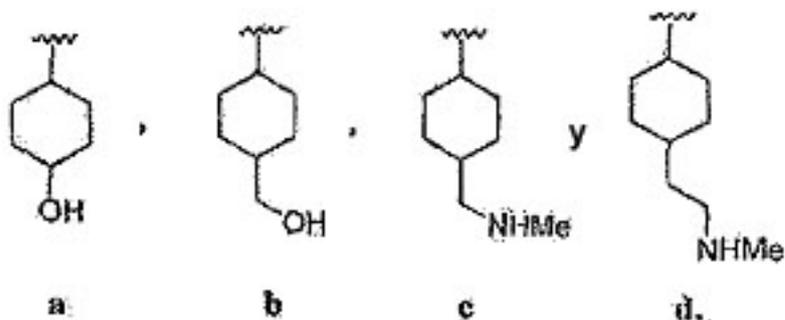
R^2 es arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido;

Y es C(O); y

Z^1 y Z^2 se combinan para formar un anillo aromático de 6 miembros condensado adicional, no sustituido o sustituido.

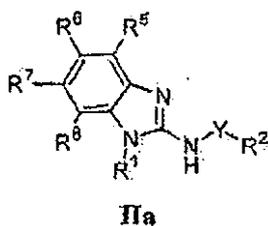
Preferentemente, R^1 es ciclohexilo.

25 Opcionalmente, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



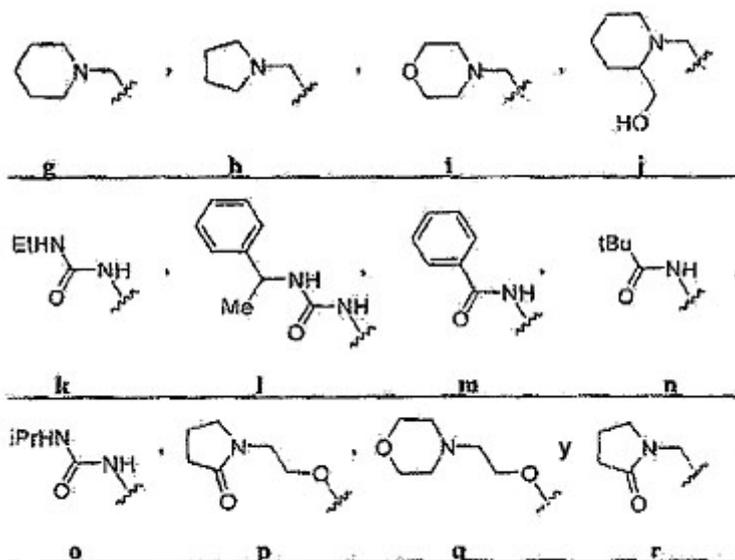
Ventajosamente, Z^1 y Z^2 se combinan para formar un anillo de benceno condensado adicional.

Preferentemente, los compuestos tienen la fórmula (IIa):



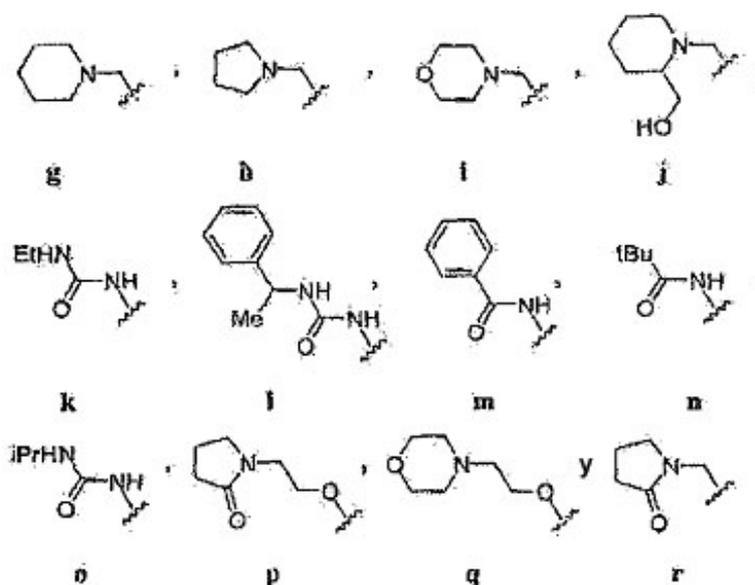
en la que

- 5 R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (C_1 - C_4), perfluoroalquilo (C_1 - C_4), heteroalquilo (C_1 - C_4), arilo, arilalquilo (C_1 - C_4), heteroarilo, CN, CO_2R' , $CONR'R''$, $NR'R''$, NO_2 , OR' , SR' , $C(O)R'$, $OC(O)R'$, $N(R'')C(O)R'$, $N(R'')CO_2R'$, $N(R'')C(O)NR'R''$, $S(O)_mNR'R''$, $S(O)_mR'$ y $N(R'')S(O)_mR'$, en los que el subíndice m es un número entero desde 1 hasta 2; opcionalmente R^6 se selecciona del grupo que consiste en



- 10 Opcionalmente, en la que R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (C_1 - C_4), CO_2R' , $NR'R''$, OR' , $OC(O)R'$, $N(R'')C(O)R'$ y $N(R'')C(O)NR'R''$.

Ventajosamente, en la que R^6 se selecciona del grupo que consiste en



Preferentemente, en la que R^8 es H u OH.

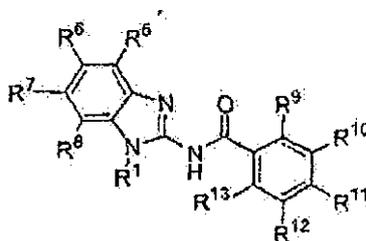
Opcionalmente, en la que R^2 es fenilo.

- 5 Ventajosamente, en la que R^2 es fenilo sustituido con, al menos, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), perfluoroalquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4), arilo, arilalquilo (C_1-C_4), heteroarilo, CN, CO_2R' , $CONR'R''$, $NR'R''$, NO_2 , OR', SR', $C(O)R'$, $N(R'')C(O)R'$, $N(R'')CO_2R'$, $N(R'')C(O)NR'R''$, $S(O)_mNR'R''$, $S(O)_mR'$ y $N(R'')S(O)_mR'$, en los que el subíndice m es un número entero desde 1 hasta 2, y en los que R' y R'' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4), arilo y arilalquilo (C_1-C_4).

Preferentemente, en la que R^2 es fenilo sustituido con, al menos, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en perfluoroalquilo (C_1-C_4), arilo, heteroarilo, $CONR'R''$, NO_2 , $S(O)_mNR'R''$ y $S(O)_mR'$.

- 10 Opcionalmente, en la que R^2 es fenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CF_3 , CF_2R' , fenilo, tetrazolilo, triazolilo, $CONHR'$, NO_2 , SO_2NHR' y SO_2R' .

Ventajosamente, el compuesto tiene la fórmula (VII):



VII

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

- 15 R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (C_1-C_4), perfluoroalquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4), arilo, arilalquilo (C_1-C_4), heteroarilo, CN, CO_2R' , $CONR'R''$, $NR'R''$, NO_2 , OR', SR', $C(O)R'$, $OC(O)R'$, $N(R'')C(O)R'$, $N(R'')C(O)_2R'$, $N(R'')C(O)NR'R''$, $S(O)_mNR'R''$, $S(O)_mR'$ y $N(R'')S(O)_mR'$, en los que el subíndice m es un número entero desde 1 hasta 2;

- 20 R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (C_1-C_4), perfluoroalquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4), arilo, arilalquilo (C_1-C_4), heteroarilo, CN, CO_2R' , $CONR'R''$, $NR'R''$, NO_2 , OR', SR', $C(O)R'$, $N(R'')C(O)R'$, $N(R'')C(O)_2R'$, $N(R'')C(O)NR'R''$, $S(O)_mNR'R''$, $S(O)_mR'$ y $N(R'')S(O)_mR'$, en los que el subíndice m es un número entero desde 1 hasta 2;

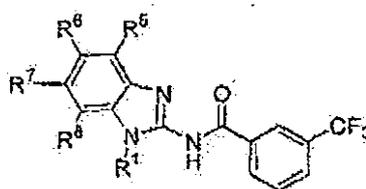
alternativamente, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} o R^{13} se pueden combinar con un grupo R adyacente seleccionado del grupo que consiste en R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} para formar un anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros condensado adicional.

- 25 Preferentemente, en la que al menos uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se selecciona de halógeno, alquilo (C_1-C_4), perfluoroalquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4), arilo, arilalquilo (C_1-C_4), heteroarilo, CN, CO_2R' , $CONR'R''$, $NR'R''$, NO_2 , OR', SR', $C(O)R'$, $N(R'')C(O)R'$, $N(R'')C(O)_2R'$, $N(R'')C(O)NR'R''$, $S(O)_mNR'R''$, $S(O)_mR'$ y $N(R'')S(O)_mR'$.

Ventajosamente, en el que al menos uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se selecciona de perfluoroalquilo (C_1-C_4), arilo, heteroarilo, $CONR'R''$, NO_2 , $S(O)_mNR'R''$ y $S(O)_mR'$.

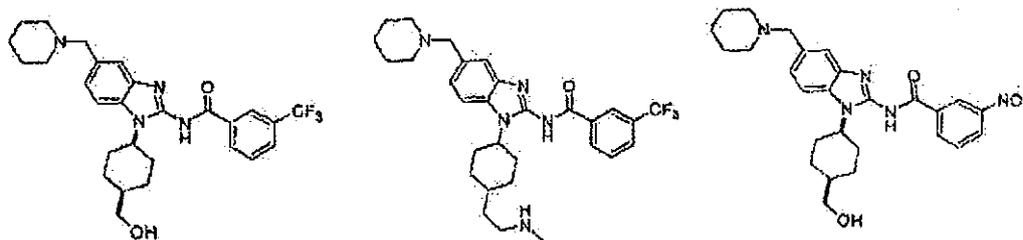
- 30 Opcionalmente, en la que R^{10} es CF_3 .

Preferentemente, el compuesto tiene la fórmula (VIId):

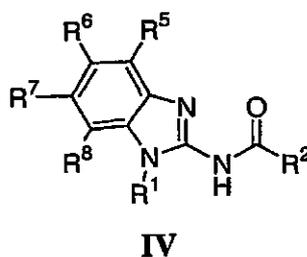


VIId

Ventajosamente, el compuesto tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en

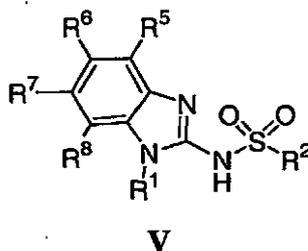


Otro grupo de realizaciones particularmente preferidas se representa por la fórmula (IV):



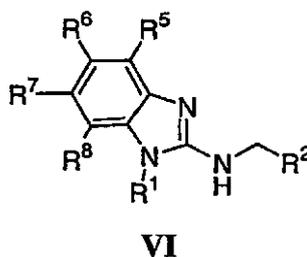
en la que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los significados y agrupaciones preferidas proporcionadas anteriormente.

5 Otro grupo de realizaciones particularmente preferidas se representa por la fórmula (V):



en la que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los significados y agrupaciones preferidas proporcionadas anteriormente.

Otro grupo de realizaciones particularmente preferidas se representa por la fórmula (VI):

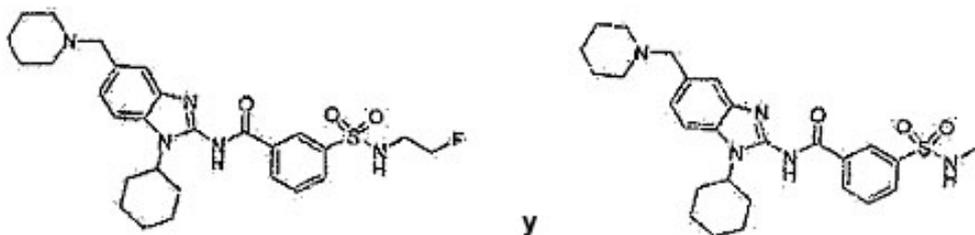


10 en la que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los significados y agrupaciones preferidas proporcionadas anteriormente.

En otro grupo de realizaciones particularmente preferidas, Z^1 y Z^2 se combinan para formar un anillo de piridina condensado adicional e Y es C(O).

En otro grupo de realizaciones particularmente preferidas, Z^1 y Z^2 se combinan para formar un anillo aromático o heteroaromático condensado adicional y R^1 es H, alquilo (C_1 - C_8), heteroalquilo (C_1 - C_8) o arilo. En una realización particularmente preferida, Z^1 y

15



Los compuestos ejemplares de la invención se proporcionan en las figuras 1a-3c.

La gran mayoría de los compuestos contemplados para su uso en la presente invención son novedosos, mientras que algunos están disponibles a partir de fuentes comerciales. La presente invención contempla específicamente la exclusión de compuestos comercialmente disponibles de las reivindicaciones del compuesto (y, si procede, de las reivindicaciones de la composición farmacéutica). A menos que se indique de otro modo, debe entenderse que la invención incluye los compuestos que son novedosos, así como composiciones farmacéuticas, distintos procedimientos (por ejemplo, procedimiento de tratamiento o prevención de diversas afecciones y enfermedades mediadas por IRAK), y similares que incluyen tanto los compuestos novedosos de la invención como los compuestos que están comercialmente disponibles. Bencimidazoles comercialmente disponibles ejemplares incluyen nocodazol, carbendazim, mebendazol, albendazol, benomil, tiabendazol, fenbendazol, oxfendazol y flubendazol.

Síntesis de moduladores de IRAK

Las rutas de síntesis para los compuestos proporcionados en el presente documento se describen en los ejemplos. Un experto en la técnica apreciará que los sustituyentes (por ejemplo, R', R'', R''', etc.) se pueden alterar antes, durante o después de la preparación de la estructura heterocíclica y que se pueden realizar ajustes adecuados en las condiciones ejemplares (por ejemplo, temperaturas, disolventes, etc.). Adicionalmente, un experto en la técnica reconocerá que pueden ser necesarios grupos protectores para la preparación de ciertos compuestos y será consciente de esas condiciones compatibles con un grupo protector seleccionado.

Composiciones

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para la modulación de IRAK. Las composiciones comprenden un compuesto de la presente invención con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término "composición", tal como se usa en el presente documento, se pretende que comprenda un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulte, de forma directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que el vehículo o excipiente es compatible con los otros ingredientes de la formulación y no es perjudicial para el receptor de los mismos.

En una realización, la invención proporciona los compuestos en cuestión combinados con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como solución salina estéril, soluciones de metilcelulosa, soluciones de detergente u otro medio, agua, gelatina, aceites, *etc.* Los compuestos o composiciones se pueden administrar solos o en combinación con cualquier vehículo, diluyente, *etc.*, conveniente y tal administración se puede proporcionar en dosificaciones únicas o múltiples. Vehículos útiles incluyen sólidos solubles en agua e insolubles en agua, ácidos grasos, micelas, micelas inversas, liposomas y medio semisólido o líquido, incluyendo soluciones acuosas y disolventes orgánicos no tóxicos. Todas las formulaciones anteriores se pueden tratar con ultrasonidos, agitar, mezclar, mezclar con cizallamiento alto, calentar, moler, triturar, utilizar en aerosol, pulverizar, liofilizar, *etc.* para formar composiciones farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden presentar de forma conveniente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo, lo que constituye uno o más ingredientes secundarios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando de forma uniforme e íntima el principio activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el procedimiento o la condición de las enfermedades.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tubo gastrointestinal y proporcionar así una acción mantenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir por las técnicas descritas en las patentes de los Estados Unidos N.^{os} 4.256.108; 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo está mezclado con agua o un medio aceitoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales que se derivan de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilenosorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales que se derivan de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilenosorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los descritos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión están ejemplificados por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfatidas naturales, por ejemplo semilla de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de aceites grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión oleosa o inyectable acuosa estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse aceites grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se funda en el recto liberando el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, *etc.*, que contienen los compuestos de la presente invención. Como se usa en el presente documento, la aplicación tópica también pretende incluir el uso de enjuagues bucales y gargarismos.

Las composiciones farmacéuticas y los procedimientos de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos tal como se indica en el presente documento que se aplican normalmente en el tratamiento o la prevención de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente.

30 Métodos de uso

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar y/o prevenir afecciones y trastornos asociados con la señalización de IL-1, tales como afecciones inflamatorias, cáncer y diversos trastornos inmunitarios. Estas afecciones y trastornos incluyen, pero no se limitan a: (1) enfermedades alérgicas o inflamatorias tales como anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insectos y alergias a alimentos, (2) enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis y enteritis, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, urticaria y prurito, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, tales como asma alérgica, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad y similares, (9) enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis (incluyendo reumatoide y psoriática), esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, glomerulonefritis y similares, (10) rechazo de injerto (incluyendo rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto frente a huésped), (11) otras enfermedades en las que se han de inhibir las respuestas inflamatorias no deseadas, tales como la aterosclerosis, miositis, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, síndrome de Behcet y gota, y (12) enfermedades neoplásicas o proliferativas celulares, tales como cáncer, por ejemplo, cáncer de mama, piel, próstata, cuello uterino, útero, ovario, testículo, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y tubo gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sistema linfático y sanguíneo, y enfermedades en las que la angiogénesis y la neovascularización desempeñan un papel.

Preferentemente, los presentes usos en métodos se refieren al tratamiento de enfermedades o afecciones seleccionadas de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad alérgica, psoriasis, asma, esclerosis múltiple, rechazo de injerto y sepsis. Más preferentemente, los presentes métodos se refieren al tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y esclerosis múltiple.

En realizaciones preferidas, la presente invención proporciona usos en métodos para tratar o prevenir una afección o trastorno mediado por IRAK administrando a un sujeto que tiene tal afección o trastorno, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos o composiciones en cuestión. En un grupo de realizaciones, las enfermedades o afecciones, incluyendo enfermedades crónicas, de seres humanos u otras especies se pueden tratar con inhibidores de la función de IRAK.

Dependiendo de la enfermedad que se va a tratar y de la afección del sujeto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección o implante subcutáneos), inhalatoria, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y se pueden formular solos o juntos, en formulaciones de dosificación unitaria adecuadas que contienen vehículos, adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables no-tóxicos convencionales, apropiados para cada vía de administración. La presente invención también contempla la administración de los compuestos de la presente invención en una formulación de liberación lenta, en la que el principio activo se libera durante un periodo de tiempo definido.

En el tratamiento o la prevención de afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios u otras afecciones o enfermedades mediadas por IRAK, un nivel de dosificación adecuado será generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg al día; más preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg al día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, en concreto 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de, por ejemplo, 1 a 4 veces al día, preferentemente una vez o dos veces al día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular se puede variar y dependerá de muchos factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el huésped que se somete a tratamiento.

Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros compuestos que tienen utilidades relacionadas o complementarias para evitar y tratar afecciones y enfermedades inflamatorias e inmuno-relacionadas, incluyendo artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y las patologías indicadas anteriormente. En algunas realizaciones, esta terapia de combinación se usa en el tratamiento o la prevención de una afección o trastorno mediado por IRAK.

Por ejemplo, los presentes compuestos se pueden usar junto con un agente antiinflamatorio o analgésico, tal como un agonista opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa, tal como un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2), un inhibidor de interleucina, tal como un antagonista del receptor de interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo, con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sulindaco, tenidap y similares. De forma similar, los compuestos inmediatos se pueden administrar con un analgésico enumerado anteriormente; un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H₂ (por ejemplo, ranitidina), simeticona, hidróxido de aluminio o de magnesio; un descongestionante tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levo-desoxi-efedrina; un antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrometorfan; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante.

Del mismo modo, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las afecciones o enfermedades para las que son útiles los compuestos de la presente invención. Se pueden administrar otros fármacos, por una vía y en una cantidad usadas habitualmente con ellos, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando se usa un compuesto de la presente invención de forma simultánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene esos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros ingredientes activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto de la presente invención. Ejemplos de otros agentes terapéuticos que se pueden combinar con un compuesto de la presente invención, bien administrados de forma separada o bien en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: (a) antagonistas de VLA-4, (b) corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prednisolona, dexametasona, fluticasona e hidrocortisona, y corticosteroides análogos tales como budesonida; (c) inmunosupresores, tales como ciclosporina (ciclosporina A, *Sandimmune*®, *Neoral*®), tacrolimus (FK-506, *Prograf*®), rapamicina (sirolimus, *Rapamune*®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, y micofenolato, *por ejemplo*, micofenolato de mofetilo (*CellCept*®); (d) antihistaminas (antagonistas de histamina-H₁), tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos, tales como agonistas de β₂ (*por ejemplo*, terbutalina, metaproterenol, fenoterol,

5 isoetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromolina de sodio, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast y SKB-106,203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como derivados de ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados de ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicamas (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, sulfasalazina y análogos, mesalamina) y las pirazolonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilón, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib (*Celebrex*®) y rofecoxib (*Vioxx*®); (h) inhibidores de fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); (i) inhibidores de interleucina, tales como inhibidores de interleucina-1 (IL-1), y antagonistas del receptor de quemocina; (j) agentes reductores del colesterol, tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico (niacina), derivados de ácido fibrótico (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), probucol y nitroglicerina; (k) agentes antidiabéticos, tales como insulina, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglitinida), biguanidas, por ejemplo, metformina (*Glucophage*®), inhibidores de α -glucosidasa (acarbose), compuestos de tiazolidinona, por ejemplo, rosiglitazona (*Avandia*®), troglitazona (*Rezulin*®) y pioglitazona (*Actos*®); (l) preparaciones de interferón beta (interferón β -1 α , interferón β -1 β); (m) compuestos de oro tales como auranofina y aurotioglucosa, (n) etanercept (*Enbrel*®), (o) terapias de anticuerpos tales como orthoclón (OKT3), daclizumab (*Zenapax*®), basiliximab (*Simulect*®), infliximab (*Remicade*®) y anticuerpo D2E6 TNF, (p) lubricantes o emolientes tales como petrolato y lanolina, (q) agentes queratolíticos, (r) derivados de vitamina D₃, por ejemplo, calcipotrieno o calcipotriol (*Dovonex*®), (s) PUVA, (t) antralina (*Drithrocreme*®), (u) etretinato (*Tegison*®) e isotretinoína, (v) agentes terapéuticos de esclerosis múltiple, tales como interferón β -1 β (*Betaseron*®), interferón β -1 α (*Avonex*®), azatioprina (*Imurek*®, *Imuran*®), acetato de glatiramer (*Capoxone*®), un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida y (w) agonistas de los receptores adrenérgicos β 3, leptina o derivados de los mismos y antagonistas de neuropéptido Y (por ejemplo, NPY5); (x) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo; (y) agentes de alquilación de ADN (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antimetabolitos (por ejemplo, azatiopreno, 6-mercaptopurina, metotrexato, un antagonista de folato y 5-fluorouracilo, un antagonista de pirimidina), disruptores de microtúbulo (por ejemplo, vincristina, vinblastina, paclitaxel, colchicina, nocodazol y vinorelbina), intercaladores de ADN (por ejemplo, doxorubicina, daunomicina y cisplatino), inhibidores de la síntesis de ADN, tales como hidroxiurea, agentes de reticulación de ADN, por ejemplo, mitomicina C, y terapia hormonal (por ejemplo, tamoxifeno y ftutamida).

5 La proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo principio activo se puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. En general, se usará una dosis efectiva de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un AINE la proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al AINE variará generalmente desde aproximadamente 1000:1 hasta aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos, generalmente también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, se debe usar una dosis efectiva de cada principio activo.

45 En otras realizaciones particularmente preferidas, los presentes usos en métodos se refieren al tratamiento de artritis reumatoide, en la que el compuesto de la invención se administra solo o bien en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de metotrexato, sulfasalazina, un inhibidor de COX-2, hidroxicloquina, ciclosporina A, D-penicilamina, infliximab, etanercept, auranofina y aurotioglucosa. Cuando se usa en combinación, el médico puede administrar una combinación de los agentes terapéuticos, o la administración puede ser secuencial.

50 Aún en otras realizaciones particularmente preferidas, los presentes usos en métodos se refieren al tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en la que el compuesto de la invención se usa solo o en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de sulfasalazina y análogos (por ejemplo, olsalazina), mesalamina, corticosteroides (por ejemplo, prednisona, prednisolona) y análogos (por ejemplo, budesonida), azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina A, metotrexato, infliximab y un inhibidor de IL-1.

55 En otras realizaciones particularmente preferidas, los presentes usos en métodos se refieren al tratamiento de esclerosis múltiple usando un compuesto de la invención solo o bien en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de interferón β -1 β , interferón β -1 α , azatioprina, acetato de glatiramer, un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida.

Procedimientos de evaluación de moduladores de IRAK teóricos

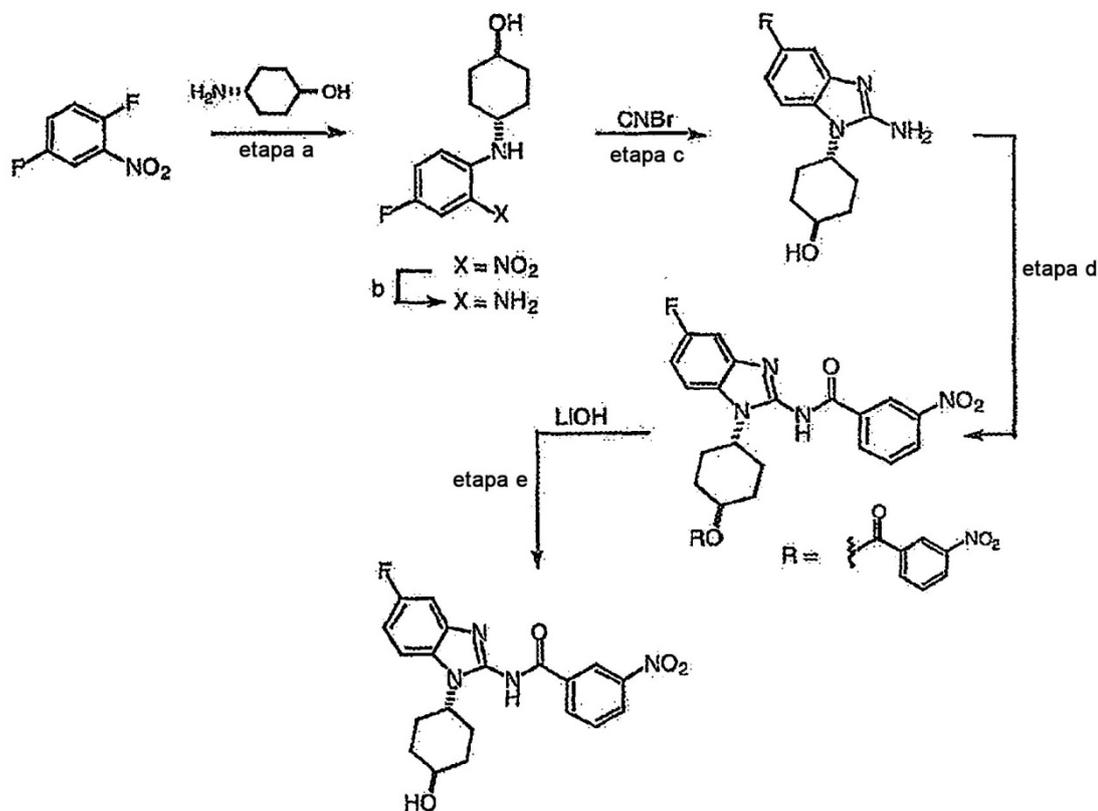
5 En otro aspecto más, la presente invención incluye procedimientos para evaluar agonistas o antagonistas específicos teóricos de la función de IRAK. En consecuencia, la presente invención se refiere al uso de estos compuestos en la preparación y ejecución de ensayos de rastreo para compuestos que modulan la función de la IRAK. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles para aislar mutantes de receptores, que son excelentes herramientas de rastreo para compuestos potentes. Además, los compuestos de esta invención son útiles en establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos a IRAK, por ejemplo, por inhibición competitiva. Los compuestos de la presente invención también son útiles para la evaluación de moduladores específicos teóricos de IRAK.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no a modo de limitación.

10 **Ejemplos**

Los reactivos y disolventes usados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.). Los espectros de RMN de ^1H se registraron en un espectrómetro de RMN de 400 MHz de Bruker. Los picos significativos están tabulados en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; s a, singlete ancho), constante(s) de acoplamiento en Hertzios (Hz), número de protones. Los espectros de masas de ionización electrónica (EI) se registraron en un espectrómetro de masas 5989A de Hewlett Packard. Los resultados de la espectrometría de masas se indican como la proporción de masa sobre la carga, seguida de la abundancia relativa de cada ión (en paréntesis). En las tablas, se indica un único valor de m/e para el ión M+H (o, como se señala, M-H) que contiene los isótopos más frecuentes. Los patrones de isótopos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. El análisis de espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI) se llevó a cabo en un espectrómetro de masas por electropulverización 1100 MSD de Hewlett-Packard usando la HPLC HP1100 para el suministro de pruebas. Normalmente, se disolvió el analito en metanol a 0,1 mg/ml y se infundió 1 microlitro (μl) con el disolvente suministrado en el espectrómetro de masas, que rastreó desde 100 hasta 1500 daltons. Todos los compuestos se podrían analizar en el modo ESI positivo, usando acetonitrilo/agua 1:1 con ácido acético al 1% como disolvente de suministro. Los compuestos proporcionados a 25 continuación también se podrían analizar en el modo ESI negativo, usando NH_4OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como disolvente de suministro.

Ejemplo 16

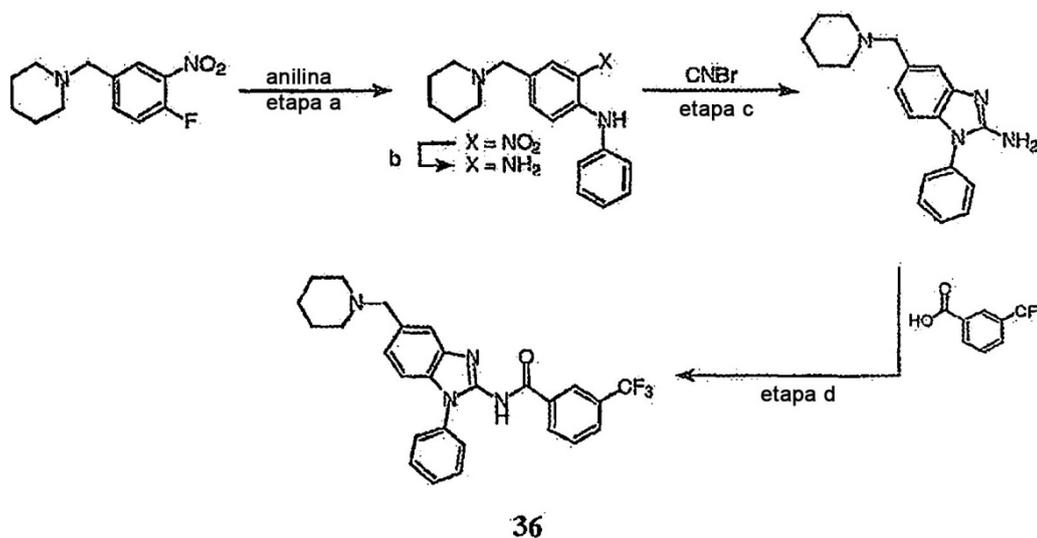
**Síntesis de 3-nitro-N-(1-(*trans*-4-ciclohexanol-1-il)-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-benzamida (16).**

- 5 (a) 2-(*trans*-4-ciclohexanol-1-il)-4-fluoronitrobenzoceno: Se carga un matraz con 2,35 ml de 2,5-difluoronitrobenzoceno (21,7 mmol, 1,0 equiv.), seguido de la adición lenta de 2,5 g de *trans*-1,4-ciclohexanolamina (21,7 mmol, 1,0 equiv.). Después, se diluyó la suspensión con 3 ml de Et₂O, y se dejó en agitación. Después de agitar durante 12 h, se diluyó la suspensión naranja brillante con NaHCO₃ sat., se extrajo (3 x CH₂Cl₂), se lavó (1 x H₂O), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-5% de MeOH/CH₂Cl₂) dio 1,975 g de producto 2-(*trans*-4-ciclohexanol-1-il)-4-fluoronitrobenzoceno como un sólido amarillo (7,77 mmol).
- 10 (b) 2-(*trans*-4-ciclohexanol-1-il)-4-fluoroanilina: Se cargó un matraz purgado con nitrógeno con 1 g de paladio sobre carbono (5% en peso), que se cubrió con 10 ml de EtOH. Se disolvió 2-(*trans*-4-ciclohexanol-1-il)-4-fluoronitrobenzoceno (preparado anteriormente en la etapa (a), 1,975 g, 7,77 mmol) en 30 ml de EtOH, y se añadió la solución a la suspensión de catalizador seguido de la adición de 12 ml de ciclohexeno. Se equipó el matraz con un condensador de reflujo, y entonces se colocó en un baño precalentado a 80°C. Después de agitar durante 2 h, se filtró en caliente la solución a través de un tampón de celite. Se lavó el tampón de celite (3 x EtOH), y se concentró la fracción de EtOH combinada a presión reducida dando 1,58 g del producto como un sólido beige (7,05 mmol).
- 15 (c) 2-Amino-1-(*trans*-4-ciclohexanol-1-il)-5-fluorobenzimidazol: Se cargó un matraz de 250 ml con 30 ml de H₂O y 1,55 ml (7,75 mmol, 1,1 equiv.) de una solución de 5,0 M de bromuro de cianógeno en CH₃CN. Se disolvió 2-(*trans*-4-ciclohexanol-1-il)-4-fluoroanilina (preparada anteriormente en la etapa (b), 1,58 g, 7,05 mmol, 1,0 equiv.) en 20 ml de MeOH, seguido de la adición durante un periodo de 20 min por medio de un embudo de adición a la solución de bromuro de cianógeno. Después de agitar durante 16 h, se concentró la solución a presión reducida retirando MeOH. Se lavó (2 x EtOAc) la solución acuosa resultante, y se volvió a extraer el lavado de EtOAc 1 x H₂O. Se descartaron las capas orgánicas y se basificó la solución acuosa con NaHCO₃ sat. Entonces, se extrajo la suspensión (4 x EtOAc), se lavó (1 x salmuera), se secó (MgSO₄), y se concentró a presión reducida dando 1,31 g del producto 2-amino-1-(*trans*-4-ciclohexanol-1-il)-5-fluorobenzimidazol como un sólido beige (5,26 mmol). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,27 (dd, *J* = 4,9, 8,7 Hz, 1 H), 6,86 (dd, *J* = 2,5, 10,1 Hz, 1 H), 6,61 (m, 1 H), 6,46 (s, 2 H), 4,65 (s, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 3,61 (m, 1 H), 2,15 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 1,68 (2 H), 1,40 (m, 2 H); EM: ESI(+) *m/z* 250,2 (M + H⁺).
- 25 (d) 3-Nitro-N-(1-(*trans*-4-(3-nitrobenzoyl)ciclohexano-1-il)-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-benzamida: Se combinó

2-amino-1-(*trans*-4-ciclohexanol-1-il)-5-fluorobenzimidazol (879 mg, 3,525 mmol, 1,0 equiv., preparado anteriormente en la etapa (c) en un matraz con 3,09 g de hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU, 8,15 mmol, 2,31 equiv.), 1,24 g de ácido 3-nitrobenzoico (7,42 mmol, 2,1 equiv.) y 1,05 g de 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT, 7,77 mmol, 2,2 equiv.). Se añadieron 15 ml de DMF, seguido de 935 μ l de *N*-metilmorfolina (NMM, 8,50 mmol, 2,41 equiv.). Se dejó la suspensión resultante en agitación durante 24 h, seguido de la adición de una solución al 10% de ácido cítrico. Se extrajo la suspensión resultante (3 x EtOAc), se lavó (1 x 10% de ácido cítrico, 2 x NaHCO₃ sat., 1 x salmuera), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-5% de MeOH/CH₂Cl₂) dio el producto como un sólido amarillo 1,16 g (2,12 mmol). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,95 (s, 1H), 8,95 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,67 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,92-7,79 (m, 3H), 7,40 (dd, *J* = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 7,13 (ddd, *J* = 2,6, 9,1, 9,5 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,90 (m, 4H); EM: ESI(-) *m/z* 546,2 (M - H).

(e) 3-Nitro-*N*-(1-(*trans*-4-ciclohexanol-1-il)-5-fluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-benzamida; Se combinó el éster preparado anteriormente en la etapa (d) (100 mg, 0,183 mmol) con MeOH (10 ml), H₂O (3 ml), y THF (3 ml) seguido de la adición de 100 mg de LiOH. Se calentó la suspensión hasta 53°C, durante 2 h, tiempo durante el que la suspensión lentamente se llevó a solución. Al final de las 2 h, se concentró la solución a presión reducida, se diluyó con NaHCO₃ sat., y se extrajo 3 x CH₂Cl₂. Se lavó la solución (2 x NaHCO₃ sat.), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida dando el producto como un sólido amarillo, 73 mg (0,183 mmol, cuant.). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,97 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 4,5, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,49 (m, 2H); Anal. calc. para C₂₀H₁₉FN₄O₄: C, 60,30; H, 4,81; N, 14,06. Hallada: C, 60,11; H, 4,88; N, 13,97.

Ejemplo 18



Síntesis de *N*-(1-fenil-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-trifluorometilbenzamida (36).

(a) (2-Nitro-4-(piperidin-1-ilmetilfenil)fenil)-amina: A un matraz de 10 ml que contenía 1,3 ml de *N,N*-diisopropiletilamina (7,5 mmol, 1,5 equiv.) y 0,55 ml de anilina (6,0 mmol, 1,2 equiv.) se le añadieron 1,19 g de 1-(4-fluoro-3-nitro-bencil)-piperidina (5,0 mmol, 1,0 equiv.). Se equipó el matraz con un condensador de reflujo, y se calentó a 150°C. Después de agitar durante 15 h, se retiró la solución rojo oscuro del baño de calentamiento y se dejó enfriar hasta ta. Se diluyó la reacción con CH₂Cl₂ (20 ml) y NaHCO₃ sat. (50 ml). Entonces, se extrajo la solución acuosa (3 x CH₂Cl₂), se secó (MgSO₄), y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 2-5% de Me-OH/CH₂Cl₂) dio el producto *N*-(1-fenil-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-trifluorometilbenzamida como un aceite naranja rojizo (1,20 g, 3,85 mmol).

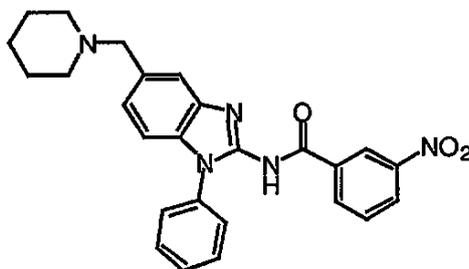
(b) *N*1-fenil-4-piperidin-1-ilmetil-benceno-1,2-diamina: A un matraz de 200 ml que contenía 1,20 g de (2-nitro-4-(piperidin-1-ilmetil-fenil)fenil)-amina (3,85 mmol, 1,00 equiv.), 15 ml de EtOH, y 15 ml de EtOAc se añadieron 3,48 g de SnCl₂·2H₂O (15,4 mmol, 4,00 equiv.). Se equipó el matraz con un condensador de reflujo, y se calentó hasta temperatura de reflujo. Después de agitar durante 4 h, se retiró la suspensión del baño de calentamiento y se dejó enfriar hasta ta. Se diluyó la reacción con 50 ml de NaHCO₃ sat. y 25 ml de CH₂Cl₂. Entonces, se extrajo la solución acuosa (3 x CH₂Cl₂), y se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida dando el producto *N*1-fenil-4-piperidin-1-ilmetil-benceno-1,2-diamina como un aceite amarillo que era suficientemente puro para continuar con la siguiente etapa.

(c) 1-Fenil-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-ilamina: A un matraz de 25 ml que contenía 4 ml de H₂O y 1,16 ml

de una solución 5,0 M de bromuro de cianógeno en CH₃CN (5,78 mmol, 1,50 equiv.) se añadió cuidadosamente una solución de *N*-1-fenil-4-piperidin-1-ilmetil-benceno-1,2-diamina (<3,85 mmol, 1,00 equiv.) en 4 ml de MeOH por medio de un embudo de adición durante aproximadamente cinco minutos. Se dejó la reacción en agitación durante 16 h, después que este tiempo se concentró la solución a presión reducida retirando la mayoría del MeOH y se diluyó la solución acuosa ácida resultante con 20 ml de EtOAc y se neutralizó con 50 ml de NaHCO₃ sat. Entonces, se extrajo la solución acuosa (2 x EtOAc), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida dando el producto en bruto 1-fenil-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-ilamina como un aceite oscuro.

(d) *N*-(1-fenil-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-trifluorometil-benzamida: A un matraz de 50 ml que contenía una solución de 2,28 g de HBTU (2,3 mmol, 1,2 equiv.), HOBT (2,3 mmol, 1,2 equiv.), 0,43 g de ácido 3-trifluorometilbenzoico (2,3 mmol, 1,2 equiv.), 10 ml de DMF, y 0,31 ml de *N*-metilmorfolina (2,9 mmol, 1,5 equiv.) se añadió una de 1-fenil-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-ilamina (< 3,85 mmol, 1,0 equiv.). Se dejó la solución en agitación durante 16 h, después de este tiempo se diluyó con 20 ml de EtOAc y 40 ml de NaHCO₃ sat. Se extrajo la solución acuosa resultante (2 x *i*-PrOH:EtOAc 1:4), y se secaron las capas orgánicas combinadas (MSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 2-5% de MeOH/CH₂Cl₂) dio el producto como un sólido amarillo pálido (160 mg, 0,34 mmol, 18% de (2-nitro-4-piperidin-1-ilmetilfenil)-fenilamina)). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,00 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (m, 5 H), 7,59 (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 2,35 (s, 4 H), 1,50 (s, 4 H), 1,40 (s, 2 H).

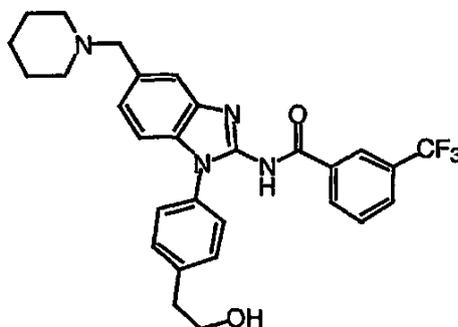
Ejemplo 19



35

Síntesis de *N*-(1-[4-(2-nitrofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-5-piperidin-1-ilmetil)-3-nitro-benzamida (35). Usando los procedimientos descritos anteriormente en el ejemplo 18, se preparó el siguiente compuesto sustituyendo el ácido 3-nitrobenzoico por el ácido 3-trifluorometilbenzoico en la etapa (d): *N*-(1-fenil-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-nitrobenzamida: RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,85 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 9,20 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 9,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,52 (m, 5 H), 8,40 (m, 2 H), 7,97 (m, 2 H), 4,31 (s, 2 H), 3,15 (s, 4 H), 2,31 (s, 4 H), 2,20 (s, 2 H).

Ejemplo 20

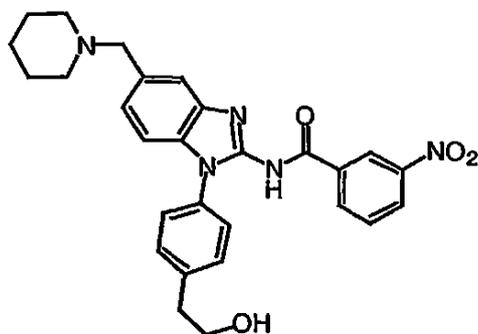


37

Síntesis de *N*-(1-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-trifluorometilbenzamida (37). Usando los procedimientos descritos anteriormente en el ejemplo 18, y sustituyendo el alcohol 4-aminofenético por anilina, se preparó lo siguiente: *N*-(1-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-trifluorometilbenzamida: RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,08 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 7,4 Hz 1 H), 7,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 3 H), 7,17 (m, 2 H), 4,77

(t, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 3,71 (c, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 2,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,34 (s, 4 H), 1,50 (s, 4 H), 1,40 (s, 2 H).

Ejemplo 21



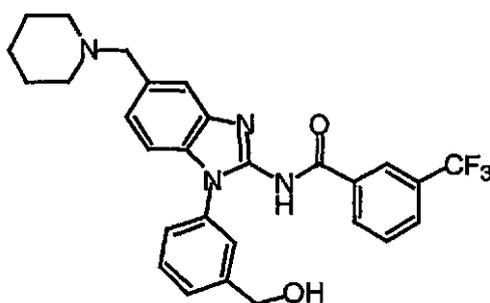
38

5 Síntesis de *N*-[1-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-3-nitrobenzamida (**38**).

Usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 18, y sustituyendo el alcohol 4-aminofenético por anilina y sustituyendo el ácido 3-nitrobenzoico por el ácido 3-trifluorometilbenzoico, se preparó lo siguiente: *N*-[1-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-3-nitrobenzamida: RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,10 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,75 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,20 (m, 2 H), 4,79 (t, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 3,74 (c, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 2,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,36 (s, 4 H), 1,53 (s, 4 H), 1,42 (s, 2 H).

10

Ejemplo 22



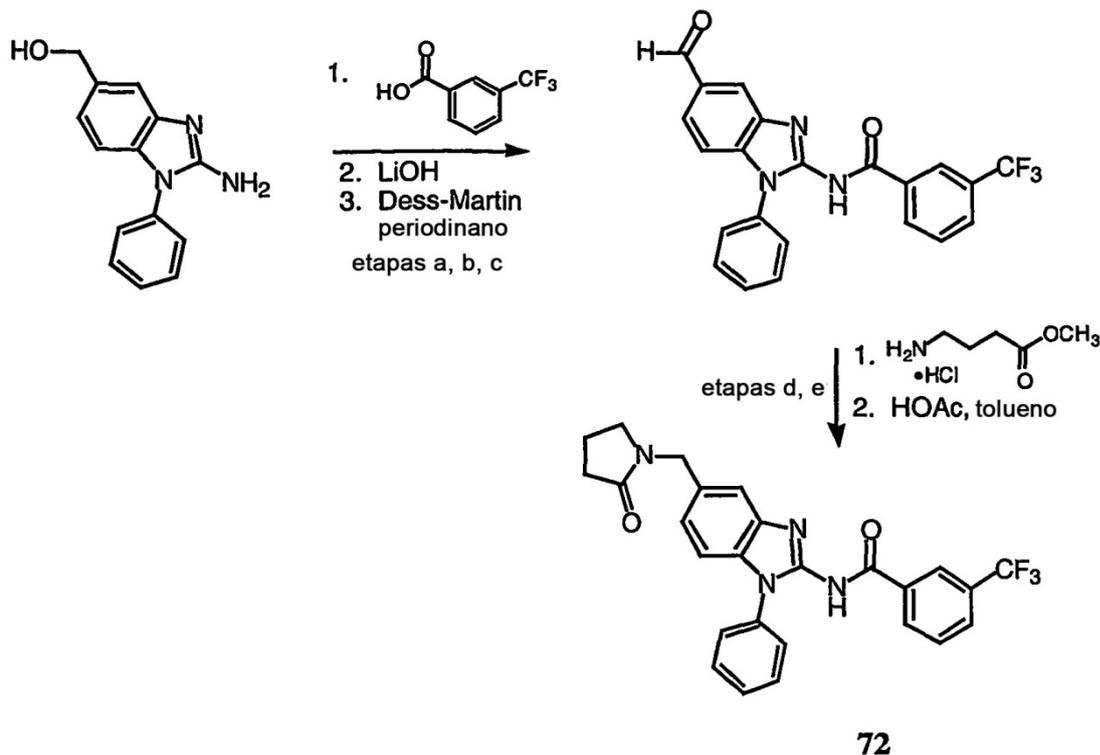
70

15 Síntesis de *N*-[1-(3-hidroximetil-fenil)-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-3-trifluorometilbenzamida (**70**).

Usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 18, y sustituyendo el alcohol 3-aminobencílico por anilina, se preparó lo siguiente: *N*-[1-(3-hidroximetil-fenil)-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-3-trifluorometilbenzamida: RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ 12,50 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,67 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,43-7,61 (m, 4 H), 7,39 (s, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 2,60 (s, 1 H), 2,43 (s, 4 H), 1,63 (m, 4 H), 1,45 (s, 2 H).

20

Ejemplo 23

***N*-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-1-fenil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-3-trifluorometilbenzamida (72).**

5 Usando los mismos procedimientos que en el ejemplo 18, y sustituyendo (4-fluoro-3-nitro-fenil)metanol por (2-nitro-4-piperidin-1-ilmetilfenil)fenilamina, se preparó lo siguiente: *N*-(5-formil-1-fenil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-trifluorometilbenzamida.

10 Etapas (a), (b), (c). Se añadió una solución de 15,1 g de 2-amino-1-fenil-5-(hidroximetil)benzimidazol (63,0 mmol, 1,0 equiv.) en 100 ml de DMF a un matraz de 1000 ml que contenía una solución agitada de 56,51 g de HBTU (151 mmol, 2,4 equiv.), 20,44 g de HOBT (151 mmol, 2,4 equiv.), 28,7 g de ácido 3-trifluorometilbenzoico (151 mmol, 2,4 equiv.), 210 ml de DMF, y 20,8 ml de *N*-metilmorfolina (189 mmol, 3,0 equiv.). Se dejó la solución en agitación durante 16 h, momento en el que se añadieron 1,5 l de ácido cítrico ac. al 10%. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h adicionales, entonces, se filtró la mezcla y se lavó (2 x NaHCO₃ saturado, después H₂O). Se disolvió el producto malva en una solución de 800 ml de THF, 150 ml de MeOH, 50 ml de H₂O y 7,54 g de LiOH (315 mmol, 5,00 equiv.). Se calentó la mezcla marrón resultante hasta 50°C, durante 1 h, entonces se dejó enfriar hasta ta, momento en el que se diluyó la mezcla de reacción con 300 ml de NaHCO₃ sat. y 100 ml de EtOAc. Se extrajo la solución acuosa (2 x EtOAc), y entonces, se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. Se redisolvió el sólido marrón resultante en un matraz de 5 l que contenía 3,5 l de THF. Entonces, se añadieron 25,0 g de periodinano de Dess-Martin (59 mmol, 1.10 equiv.) y se dejó la reacción en agitación durante 1 h.

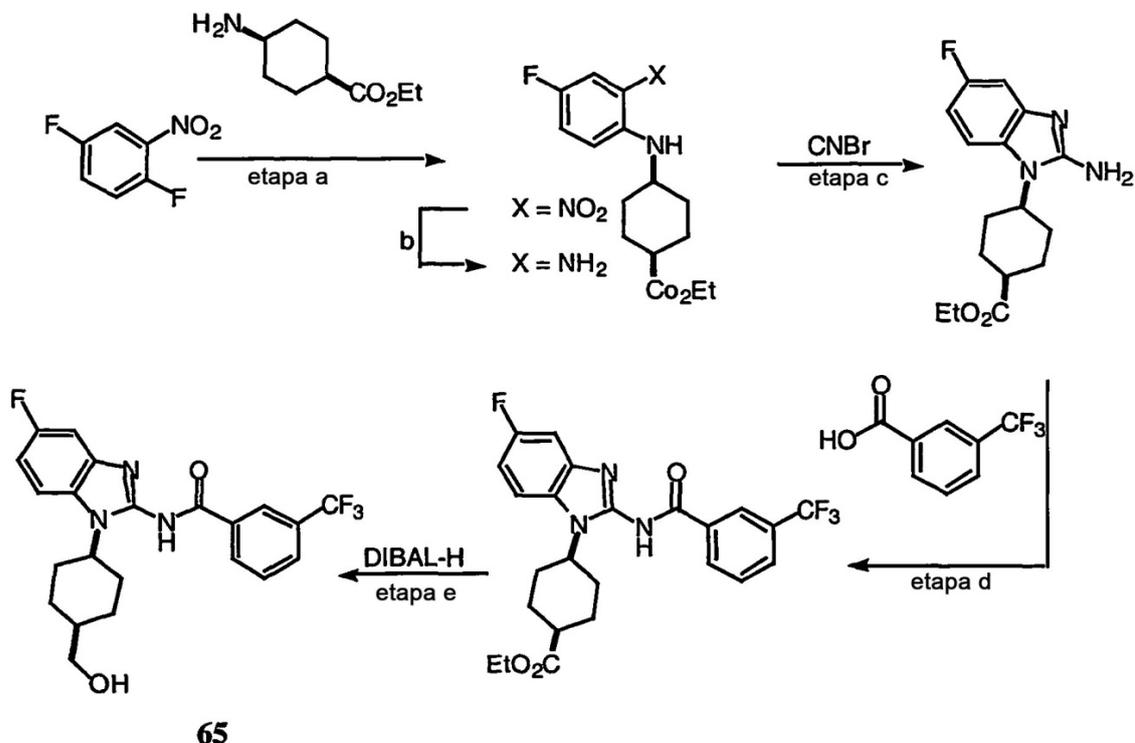
15 Se diluyó la solución con 500 ml de NaHCO₃ sat. y 200 ml de EtOAc. Se extrajo la capa acuosa (2 x EtOAc) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 1-2% de MeOH/CH₂Cl₂) dio 8,0 g del producto como un sólido beige (19 mmol). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,28 (s, 1 H), 10,03 (s, 1 H), 8,29 (m, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 7,85 (m, 2 H), 7,60-7,75 (m, 6 H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H).

25 (d) y (e). A una suspensión de 409 mg de *N*-(5-formil-1-fenil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-trifluorometilbenzamida (1,00 mmol, 1,00 equiv.) preparada anteriormente en el ejemplo 7 en 40 ml de HOAc:MeOH 1:9, 0,205 g de NaOAc (2,50 mmol, 2,50 equiv.), y 0,84 g clorhidrato de 4-aminobutirato de etilo (5,00 mmol, 5,00 equiv.) se añadieron 0,138 g de NaCNBH₃ (2,00 mmol, 2,00 equiv.). Se dejó la suspensión rosa en agitación 20 h, después de este tiempo se diluyó la solución marrón resultante con 50 ml de NaHCO₃ sat. y 50 ml de EtOAc. Se extrajo la capa acuosa (2 x EtOAc) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida.

30 La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 1-2% de MeOH/CH₂Cl₂ con 1% de NH₄OH ac.) dio 300 mg del producto como un sólido incoloro (0,57 mmol). Se calentó una solución de 105 mg de este producto (0,20 mmol, 1,00 equiv.) en 20 ml de tolueno y 2 ml de HOAc a temperatura de reflujo, durante 1 h. Se concentró la solución a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 2-5% de MeOH/CH₂Cl₂ con 1% de NH₄OH ac.) dando 80 mg del producto como un sólido incoloro (0,17 mmol). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 13,03 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,28

(d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,65-7,75 (m, 5 H), 8,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 3,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 2,31 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 1,94 (m, 2 H).

Ejemplo 24



5 Síntesis de N-[5-fluoro-1-(*cis*-4-hidroximetil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-2-il]-3-trifluorometil-benzamida (65).

(a) éster etílico del ácido *cis*-4-(4-fluoro-2-nitrofenilamino)-ciclohexanocarboxílico: Se cargó un matraz de 250 ml con 12,74 g de 2,5-difluoronitrobeneno (80,1 mmol, 1,0 equiv.), 13,70 g de éster etílico del ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico (80,1 mmol, 1,0 equiv.), 27,9 ml de diisopropiletamina (2,0 equiv.). Se equipó el matraz con un condensador de reflujo, y entonces se colocó en un baño precalentado a 85°C. Después de agitar durante 4 h, se diluyó la solución roja con NaHCO₃ sat., se extrajo (2 x EtOAc), se lavó (1 x salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 15% de EtOAc/hexano) dio 7,5 g de producto de éster etílico del ácido *cis*-4-(4-fluoro-2-nitro-fenilamino)-ciclohexanocarboxílico como un sólido rojo (24,0 mmol).

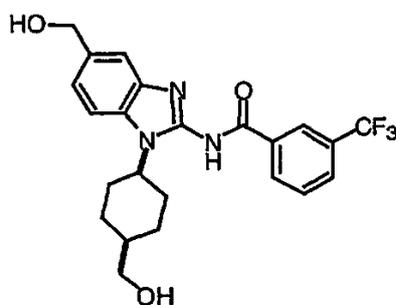
(b) éster etílico del ácido *cis*-4-(2-amino-4-fluoro-fenilamino)-ciclohexanocarboxílico: A un matraz de 250 ml que contenía 0,5 g de paladio sobre carbono (5% en peso), 1,5 g de éster etílico del ácido *cis*-4-(4-fluoro-2-nitro-fenilamino)-ciclohexanocarboxílico (4,84 mmol, 1,0 equiv.) y 25 ml de EtOH en N₂ se añadieron 3,5 ml de ciclohexeno. Se equipó el matraz con un condensador de reflujo, y entonces se colocó en un baño precalentado a 90°C. Después de agitar durante 24 h, se retiró la suspensión del baño de calentamiento y entonces se dejó pasar a través de una almohadilla de celite retirando el catalizador. Se lavó la almohadilla de celite (5 x EtOH). Se concentraron las capas orgánicas combinadas a presión reducida dando 1,3 g del producto como un sólido marrón que era suficientemente puro para continuar a la siguiente etapa (4,64 mmol).

(c) éster etílico del ácido *cis*-4-(2-amino-5-fluoro-benzoimidazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico: Se cargó un matraz de 250 ml con 15 ml de H₂O, seguido de la adición de 0,63 ml, solución 5,0 M de bromuro de cianógeno en CH₃CN. Se disolvió el éster etílico del ácido *cis*-4-(2-amino-4-fluoro-fenilamino)-ciclohexanocarboxílico (2,86 mmol, 1,0 equiv.) en 25 ml de MeOH, y se introdujo por medio de un embudo de adición durante un período de 30 min a la solución de bromuro de cianógeno. Después de agitar durante 24 h, se concentró la solución a presión reducida retirando MeOH, y se diluyó la solución acuosa ácida resultante con NaHCO₃ sat. Entonces, se extrajo la solución acuosa ligeramente básica (EtOAc), se lavó (1 x salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida dando 0,82 g del producto como un sólido marrón (2,69 mol).

30

- (d) éster etílico del ácido *cis*-4-(5-fluoro-2-(3-trifluorometil-benzoilamino)-benzoimidazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico: Se combinaron 305 mg de éster etílico del ácido *cis*-4-(2-amino-5-fluorobenzoimidazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico (1,0 mmol, 1,0 equiv.) en un matraz con 569 mg de hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU, 1,5 mmol, 1,5 equiv.), 285 mg de ácido 3-trifluorometilbenzoico (1,5 mmol, 1,5 equiv.) y 203 mg de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 1,5 mmol, 1,5 equiv.), seguido de la adición de 12 ml de DMF y 165 µl de N-metilmorfolina (NMM, 1,5 mmol, 1,5 equiv.). Se dejó la solución en agitación durante 24 h y entonces se diluyó con NaHCO₃ sat. Se extrajo la solución (2 x EtOAc), se lavó (1 x salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 20% de EtOAc/hexano) dio 0,39 g del producto como un sólido beige (0,82 mmol).
- (e) N-[5-fluoro-1-(*cis*-4-hidroximetil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-2-il]-3-trifluorometil-benzamida: A un matraz de 100 ml que contenía 0,18 g de éster etílico del ácido *cis*-4-(5-fluoro-2-(3-trifluorometil-benzoilamino)-benzoimidazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico (0,4 mmol, 1,0 equiv.) y 20 ml de THF se añadieron cuidadosamente 2,0 ml de DIBAL-H 1,0 M en tolueno. se dejó la reacción en agitación durante 1 h, momento en el que se diluyó con HCl 1 N. Entonces, se extrajo la solución (2 x EtOAc), se lavó (1 x salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60% de EtOAc/hexano) dio 0,1 g de producto como un sólido blanco (0,23 mmol). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 12,80 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,62 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 4,3, 8,6 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J = 3,4, 8,6 Hz, 1 H), 7,03 (ddd, J = 3,4, 3,4, 8,6 Hz, 1 H), 4,70 (m, 1 H), 3,99 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 2,60 (m, 2 H), 2,10 (m, 3 H), 1,80 (m, 4 H).

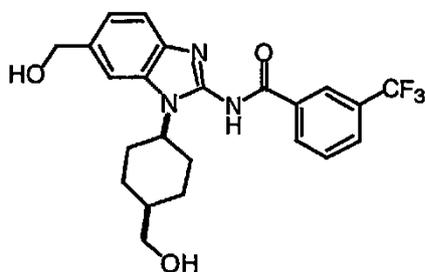
Ejemplo 25



66

- Síntesis de N-[5-fluoro-1-(*cis*-4-hidroximetil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-2-il]-3-trifluorometilbenzamida (66). Usando los procedimientos descritos anteriormente como en el ejemplo 24, y sustituyendo el (4-fluoro-3-nitrofenil)-metanol (preparado como en el ejemplo 29) por 2,5-difluoronitrobenzoceno en la etapa (a), se preparó lo siguiente: N-[5-fluoro-1-(*cis*-4-hidroximetil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-2-il]-3-trifluorometilbenzamida: RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 12,90 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,28 (s ancho, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,58 (m, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,5 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,52 (m, 2 H), 1,94 (m, 3 H), 1,65 (m, 4 H).

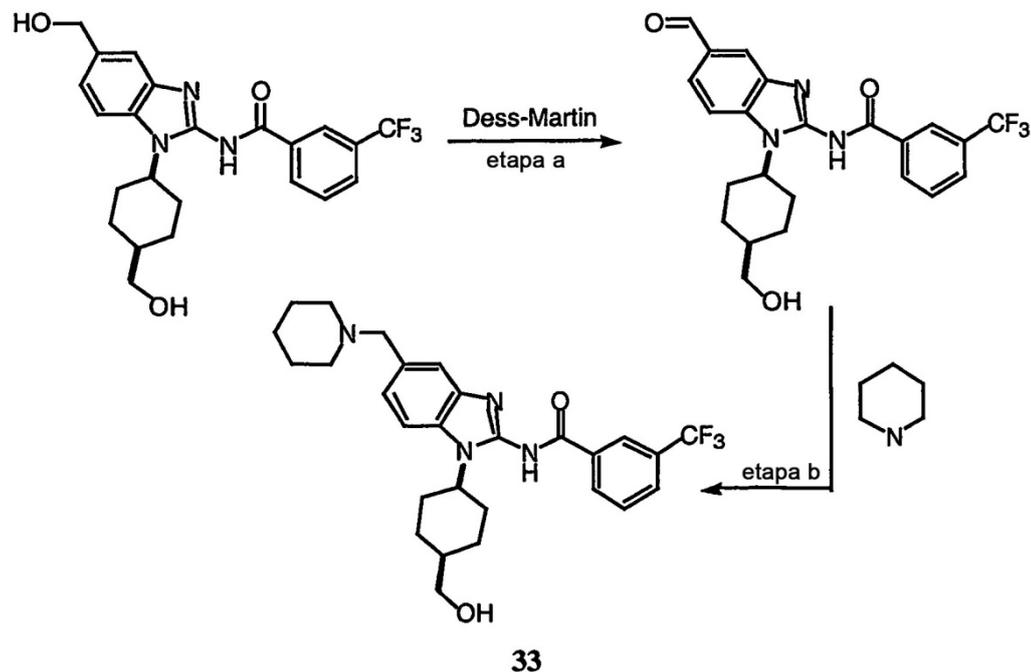
Ejemplo 26



53

- Síntesis de N-[6-hidroximetil-1-(*cis*-4-hidroximetilciclohexil)-1H-benzoimidazol-2-il]-3-trifluorometilbenzamida (53). Usando los procedimientos descritos anteriormente, y sustituyendo el (3-fluoro-4-nitrofenil)-metanol por 2,5-difluoronitrobenzoceno en la etapa (a) se preparó lo siguiente: N-[6-hidroximetil-1-(*cis*-4-hidroximetil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-2-il]-3-trifluorometilbenzamida: RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 12,95 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 7,6, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,78 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 4,78 (m, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 3,72 (d, J = 8,1, Hz, 2 H), 2,50 (m, 2 H), 1,95 (m, 3 H), 1,70 (m, 4 H).

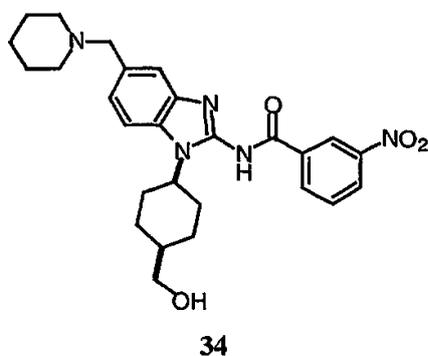
Ejemplo 27



Síntesis de N-[1-(*cis*-4-hidroxiometil-ciclohexil)-5-piperidin-1-il-metil-1H-benzimidazol-2-il]-3-trifluorometilbenzamida (33).

- 5 (a) N-[5-formil-1-(*cis*-4-hidroxiometil-ciclohexil)-1H-benzimidazol-2-il]-3-trifluorometil-benzamida: A un matraz de 100 ml que contenía 50 mg de N-[5-hidroxiometil-1-(*cis*-4-hidroxiometil-ciclohexil)-1H-benzimidazol-2-il]-3-trifluorometilbenzamida (0,117 mmol, 1,0 equiv.) y 20 ml de THF se añadieron 49,6 mg de reactivo de Dess-Martin (0,117 mmol, 1,0 equiv.). Después de agitar durante 30 min, se diluyó la suspensión con NaHCO₃ sat., se extrajo (2 x 10% de MeOH/CH₂Cl₂), se lavó (1 x salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5% de MeOH/CH₂Cl₂) dio 30 mg del producto como un sólido blanco (0,07 mmol).
- 10 (b) N-[1-(*cis*-4-hidroxiometil-ciclohexil)-5-piperidin-1-il-metil-1H-benzimidazol-2-il]-3-trifluorometil-benzamida: A un matraz de 1 l que contenía 50 mg de N-[5-formil-1-(*cis*-4-hidroxiometil-ciclohexil)-1H-benzimidazol-2-il]-3-trifluorometil-benzamida (0,118 mmol, 1,0 equiv.), 8 ml de 1,2-dicloroetano y 0,3 ml de AcOH se añadieron 50 mg de piperidina (0,59 mol, 5,0 equiv.) y 50 mg de NaBH(OAc)₃ (0,236 mmol, 2,0 equiv.). Después de agitar durante 12 h, se diluyó la reacción con NaHCO₃ sat., se extrajo (2 x 10% de MeOH/CH₂Cl₂), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida dando 35 mg del producto como un líquido amarillo (0,07 mmol). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 8,55 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,75 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,95 (m, 1 H), 3,91 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 2,65 (m, 2 H), 2,50 (m, 4 H), 2,10 (m, 4 H), 1,55 (m, 9 H).
- 15

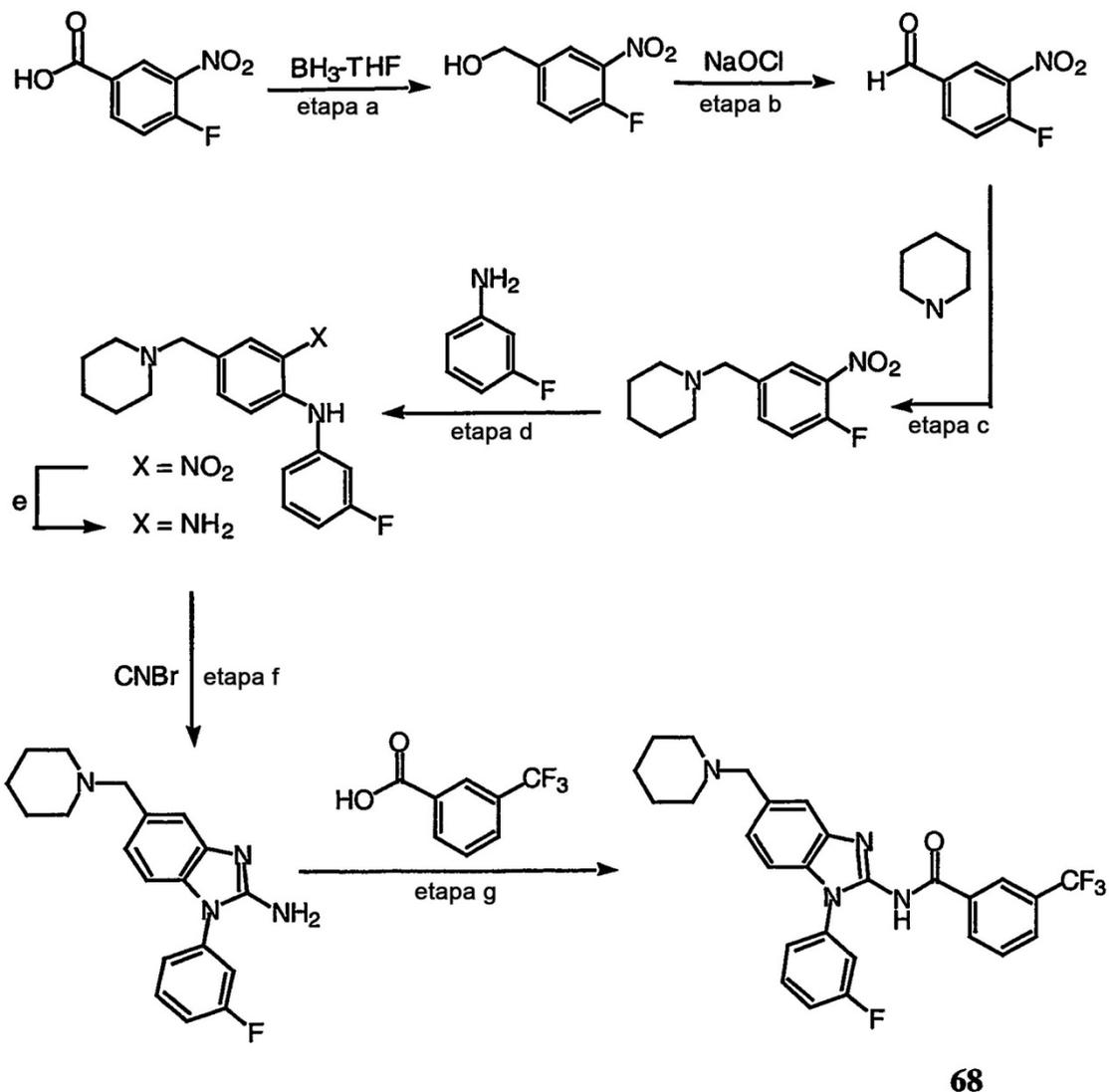
Ejemplo 28



- Síntesis de N-[1-(*cis*-4-hidroxiometil-ciclohexil)-5-piperidin-1-il-metil-1H-benzimidazol-2-il]-3-nitrobenzamida (34).** Usando los procedimientos descritos anteriormente como en el ejemplo 27, y sustituyendo la N-[5-hidroxiometil-1-(*cis*-4-hidroxiometil-ciclohexil)-1H-benzimidazol-2-il]-3-nitro-benzamida por N-[5-hidroxiometil-1-(*cis*-4-hidroxiometil-ciclohexil)-1H-benzimidazol-2-il]-3-trifluorobenzamida en la etapa (a) se
- 25

preparó lo siguiente: N-[1-(*cis*-4-hidroxi metilciclohexil)-5-piperidin-1-il-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-3-nitrobenzamida: RMN de ^1H (CD_3OD 400 MHz) 9,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,75 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,33 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 4,95 (m, 1 H), 3,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 2,70 (m, 2 H), 2,55 (m, 4 H), 2,10 (m, 3 H), 1,80 (m, 3 H), 1,65 (m, 5 H), 1,55 (m, 2 H),

5 Ejemplo 29

Síntesis de N-[1-(3-fluorofenil)-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-3-trifluorometilbenzamida (68).

- (a) (4-Fluoro-3-nitrofenil)-metanol: A un matraz de 2 l que contenía 75,0 g de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (405,4 mmol, 1,0 equiv.) se añadieron cuidadosamente 668,2 ml de $\text{BH}_3\text{-THF}$ 1,0 M en 100 ml de THF durante 2 h por medio de un embudo de adición. Se dejó la reacción en agitación durante 2 h, momento en el que se diluyó con NaHCO_3 sat. y se extrajo (2 x EtOAc). Entonces, se lavó la solución de EtOAc (1 x salmuera), se secó (Na_2SO_4), y se concentró a presión reducida dando 6,24 g del producto como un sólido amarillo (364,9 mmol).
- (b) 4-fluoro-3-nitro-benzaldehído: Se cargó un matraz de 2 l con 8,0 g de (4-fluoro-3-nitrofenil)-metanol (46,8 mmol, 1,0 equiv.), 450 ml de CH_2Cl_2 y 450 ml de CHCl_3 . Se enfrió la solución hasta 0°C , y se añadieron 80 ml de bromuro de potasio 0,5 M en H_2O y 900 mg de tiempo, seguido de una solución de NaOCl preparada a partir de 700 ml de lejía, 700 ml de H_2O y 58 g de NaHCO_3 . Después de agitar durante 30 min, se diluyó la solución con NaHCO_3 sat. y se extrajo (2 x CH_2Cl_2). Entonces, se secó la solución de CH_2Cl_2 (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida dando 7,2 g del producto como un sólido marrón (42,6 mmol).
- (c) 1-(4-fluoro-3-nitrobenzil)-piperidina: A un matraz de 1 l que contenía 24,0 g 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (142,0 mmol, 1,0 equiv.), 400 ml de 1,2-dicloroetano y 30 ml de AcOH (426,0 mmol, 3,0 equiv.) se añadió cuidadosamente una solución de 16,8 ml de piperidina (170,4 mmol, 1,2 equiv.) en 100 ml de 1,2-dicloroetano por medio de un embudo

de adición durante un periodo de 1 h a 0°C, y después NaBH(OAc)₃ (586,0 mmol, 4,0 equiv.). Después de agitar durante 12 h, se acidificó la reacción (HCl 1 N) y se lavó (2 x hexano). Entonces, se basificó la capa acuosa (NaOH sólido), se extrajo (2 x 10% de MeOH/CH₂Cl₂), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida dando 19,36 g del producto como un líquido amarillo (81,3 mmol).

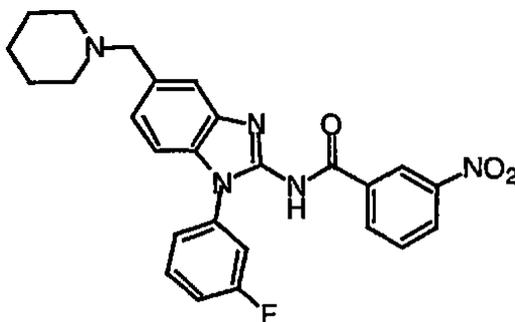
5 (d) (3-fluorofenil)-(2-nitro-4-piperidin-1-ilmetilfenil)amina: Se cargó un matraz de 250 ml con 2,38 g de 1-(4-fluoro-3-nitrobenzil)-piperidina (10,0 mmol, 1,0 equiv.), 2,22 g de 3-fluoroanilina (20,0 mmol, 2,0 equiv.), 3,5 ml de diisopropiletilamina (2,0 equiv.) y 5 ml de DMF. Se equipó el matraz con un condensador de reflujo, y entonces se colocó en un baño precalentado a 140°C. Después de agitar durante 12 h, se diluyó la solución roja con NaHCO₃ sat., se extrajo (2 x 10% de MeOH/CH₂Cl₂), se lavó (1 x salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5% de MeOH/CH₂Cl₂) dio 1,8 g de producto (3-fluorofenil)-(2-nitro-4-piperidin-1-ilmetil-fenil)amina como un sólido rojo (5,47 mmol).

10 (e) N¹-(3-fluorofenil)-4-piperidin-1-ilmetil-benceno-1,2-diamina: A un matraz de 250 ml que contenía 1,8 g de (3-fluorofenil)-(2-nitro-4-piperidin-1-ilmetilfenil)amina (5,47 mmol, 1,0 equiv.), 20 ml de EtOH y 20 ml de EtOAc se añadieron 4,92 g de SnCl₂·H₂O (21,9 mmol, 4,0 equiv.). Se equipó el matraz con un condensador de reflujo, y entonces se colocó en un baño precalentado a 90°C. Después de agitar durante 12 h, se diluyó la solución con NaHCO₃ sat. y entonces, se filtró la suspensión resultante a través de una almohadilla de celite retirando el precipitado blanco. Se lavó la almohadilla de celite (2 x 30% de (CH₃)₂CHOH/CH₂Cl₂). Se extrajo la solución (2 x 30% de (CH₃)₂CHOH/CH₂Cl₂), se lavó (1 x salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida dando 1,57 g del producto como un sólido marrón (5,25 mmol).

20 (f) 1-(3-Fluorofenil)-5-piperidin-1-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-ilamina: Se cargó un matraz de 250 ml con 15 ml de H₂O, seguido de la adición de 1,15 ml de una solución 5,0 M de bromuro de cianógeno en CH₃CN. Se disolvió la N¹-(3-fluorofenil)-4-piperidin-1-ilmetil-benceno-1,2-diamina preparada anteriormente (5,25 mmol, 1,0 equiv.) en 25 ml de MeOH, y se introdujo por medio de un embudo de adición durante un periodo de 30 min en la solución de bromuro de cianógeno. Después de agitar durante 24 h, se concentró la solución a presión reducida retirando el MeOH, y se diluyó la solución acuosa ácida resultante con NaHCO₃ sat. Entonces, se extrajo la solución acuosa ligeramente básica (2 x 30% de (CH₃)₂CHOH/CH₂Cl₂), se lavó (1 x salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida dando 1,45 g del producto como un sólido marrón (4,47 mmol).

25 (g) N-[1-(3-fluorofenil)-5-piperidin-1-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il]-3-trifluorometil-benzamida: Se combinaron 500 mg de 1-(3-fluorofenil)-5-piperidin-1-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-ilamina (1,54 mmol, 1,0 equiv.) en un matraz con 877 mg de hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU, 2,32 mmol, 1,5 equiv.), 440 mg de ácido 3-trifluorometilbenzoico (2,32 mmol, 1,5 equiv.) y 312 mg de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 2,32 mmol, 1,5 equiv.) seguido de la adición de 12 ml de DMF y 254 µl de N-metilmorfolina (NMM, 2,32 mmol, 1,5 equiv.). Se dejó la solución en agitación durante 24 h y entonces se diluyó con Na₂HCO₃ sat. Se extrajo la solución (2 x 10% MeOH/CH₂Cl₂), se lavó (1 x salmuera), se secó (NaSO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5% de MeOH/CH₂Cl₂) dio 0,2 g del producto como un sólido beige (0,2 mmol). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 13,0 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,72 (m, 3 H), 7,62 (m, 2 H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,22 (s ancho, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 2,38 (s ancho, 4 H), 1,5 (m, 6 H).

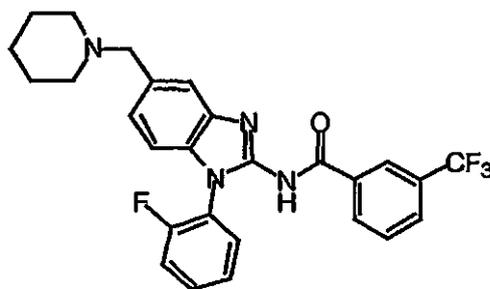
Ejemplo 30



69

5 **Síntesis de N-[1-(3-fluorofenil)-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-3-nitrobenzamida (69).** Usando los procedimientos descritos anteriormente en el ejemplo 29 y sustituyendo el ácido 3-nitrobenzoico por el ácido 3-trifluorobenzoico en la etapa (g) se preparó lo siguiente: N-[1-(3-fluorofenil)-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-3-nitro-benzamida: RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) 13,0 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,43 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 8,37 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,75 (m, 3 H), 7,52 (m, 2 H), 7,50 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,22 (s ancho, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 2,40 (s ancho, 4 H), 1,5 (m, 6 H).

Ejemplo 31

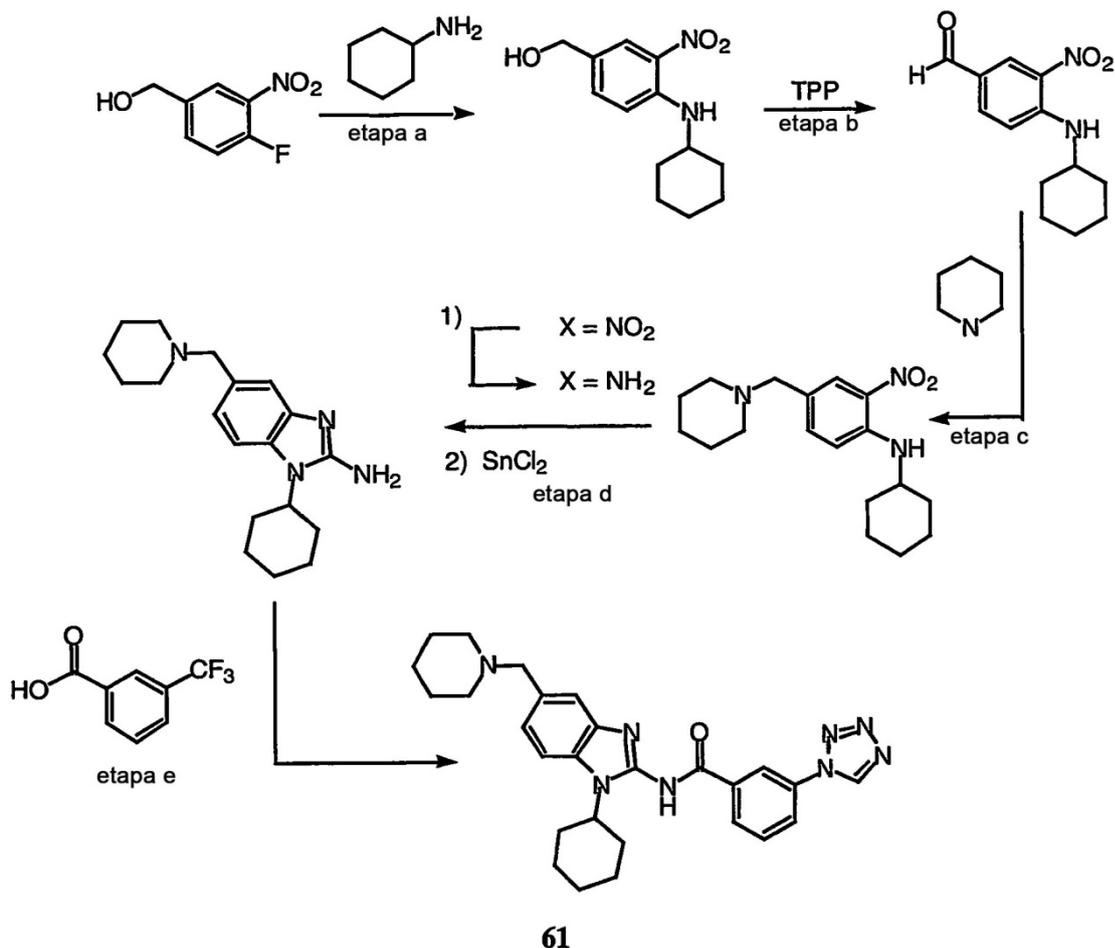


71

10 **Síntesis de N-[1-(2-fluorofenil)-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-3-trifluorometilbenzamida (71).** Usando los procedimientos descritos anteriormente en el ejemplo 29 y sustituyendo 2-fluoroanilina por 3-fluoroanilina en la etapa (d) se preparó lo siguiente: N-[1-(2-fluorofenil)-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-3-trifluorometilbenzamida: RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) 13,0 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,25 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,68 (m, 4 H), 7,52 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,25 (s ancho, 1 H), 7,05 (s ancho, 1 H), 3,55 (s, 2 H), 2,38 (s ancho, 4 H), 1,5 (m, 6 H).

15

Ejemplo 32

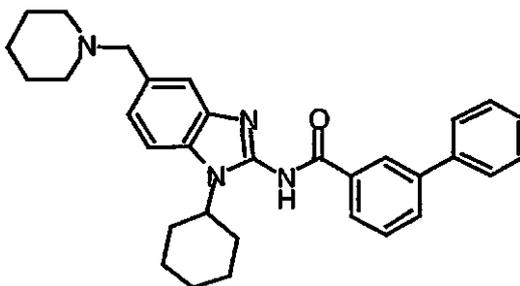
**Síntesis de (N-(1-ciclohexil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-benzimidazol-2-il)-3-(1-tetrazolil)benzamida) (61).**

- 5 (a) Se calentó una mezcla de alcohol 4-fluoro-3-nitrobenílico (preparada como en el ejemplo 29 anterior, 14,2 g, 82,9 mmol), ciclohexilamina (8,22 g, 82,9 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10,7 g, 82,8 mmol) hasta 60°C durante 4 h con agitación enérgica. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (400 ml). Entonces, se extrajo la solución con agua (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó proporcionando alcohol 4-ciclohexilamino-3-nitrobenílico como un aceite de naranja.
- 10 (b) A una solución de alcohol 4-ciclohexilamino-3-nitrobenílico (21,0 g, 83 mmol) en DCM (300 ml) se añadieron tamicas moleculares de 4Å en polvo (15 g) y monohidrato de N-metil-morfolina-N-óxido (10,8 g, 92,2 mmol). Entonces, se añadió perrutenato de tetra-n-propilamonio (VII) (2,91 g, 8,28 mmol) en una única parte. Se controló una exoterma inicial usando un baño de hielo, y entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Entonces, se redujo la mezcla hasta ~ 100 ml por evaporación, y se cargó en una columna de sílice (400 g). Se eluyó la columna con acetona: hexano 1:3 y se recogió la cantidad a 0,30, proporcionando 4-ciclohexilamino-3-nitrobenzaldehído como un sólido amarillo. (11,0 g, 44,3 mmol): RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,60 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 10 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 10 Hz, 1 H) 3,46-3,32 (m, 1 H), 1,90-1,15 (m, 10 H).
- 15 (c) A una solución de 4-ciclohexilamino-3-nitrobenzaldehído (10,3 g, 41.3 mmol) en dicloroetano (50 ml) se añadió piperidina (4,10 g, 48,2 mmol) seguida de ácido acético (0,20 ml, cat.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C y se agitó durante 1 h, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10,5 g, 49,5 mmol) en una única parte. Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, se desactivó la reacción por la adición de bicarbonato de sodio (sat., ac., 100 ml), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 ml). Entonces, se evaporaron los extractos orgánicos combinados proporcionando N-ciclohexil-2-nitro-4-(1-piperidinilmetil)anilina en bruto como un aceite amarillo (15,4 g de rendimiento en bruto).
- 20 (d) A la muestra en bruto de N-ciclohexil-2-nitro-4-(1-piperidinilmetil)anilina preparada anteriormente (15,4 g) en etanol (200 ml) se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (40,0 g, 177 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 50°C y se agitó durante 16 h. Después se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, y se añadió hidróxido de sodio (2N, ac.)
- 25

5 hasta que el pH fue de 13. Después se añadió salmuera (100 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 250 ml). Después se evaporaron los extractos combinados proporcionando 11,6 g de un aceite marrón. Después se disolvió el producto en bruto en etanol (30 ml) y se añadió durante 30 min a una solución de bromuro de cianógeno (6 ml, 5 N en acetonitrilo, 30 mmol). Después se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h, y se redujo a ~ 30 ml por evaporación. Después se añadió el acetato de etilo (50 ml) y se extrajo la mezcla con ácido clorhídrico (1 N, ac., 2 x 50 ml). Después se basificaron los extractos acuosos combinados a pH 10 con hidróxido de sodio (6 N, ac.) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se combinaron los últimos extractos orgánicos y se evaporaron proporcionando 1-ciclohexil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-benzimidazol-2-amina en bruto (9,04 g) como un sólido marrón. Se usó este producto en bruto en reacciones de acoplamiento sin purificación adicional pero para fines analíticos se purificó una parte de 1 g por HPLC proporcionando 1-ciclohexil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-benzimidazol-2-amina pura como polvo blanco (320 mg, 1,02 mmol): RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,71 (s ancho, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 7,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,28 (s, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,39 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 3,35-1,16 (m, 20 H). EM: API m/z 314 (M+H $^+$)

15 (e) A una solución de 1-ciclohexil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-benzimidazol-2-amina (100 mg, 0,32 mmol, preparada anteriormente) y ácido 3-(1-tetrazolil)-benzoico (76 mg, 0,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (57 mg, 0,42 mmol) seguido de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (80 mg, 0,42 mmol). Después se añadió N,N-diisopropiletilamina (100 mg, 0,77 mmol) y se dejó la solución en agitación a temperatura ambiente. Después de 18 h, se diluyó la mezcla de reacción con N,N-dimetilformamida (2 ml) y agua (1 ml), se filtró, y se purificó sin post-tratamiento por HPLC a escala preparativa. El secado por congelación proporcionó (N-(1-ciclohexil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-benzimidazol-2-il)-3-(1-tetrazolil)benzamida) como un sólido crema (27 mg, 0,056 mmol): RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10,20 (s, 1 H), 9,30 (s ancho, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,34 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7,81-7,64 (m, 2 H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 4,83-4,63 (m, 1 H), 4,41-4,29 (m, 2 H), 2,99-1,33 (m, 18 H). EM: API m/z 485 (M+H $^+$)

Ejemplo 33



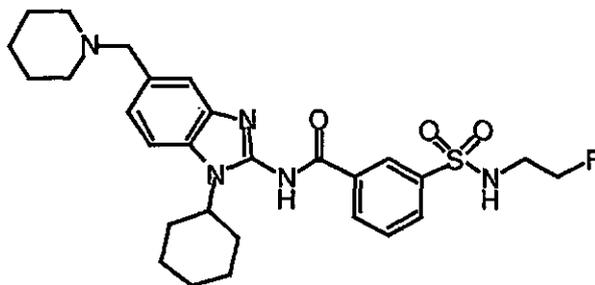
25 **62**

Síntesis de (N-(1-ciclohexil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-benzimidazol-2-il)-3-fenilbenzamida) (62).

Usando los procedimientos descritos en el ejemplo 32 sustituyendo el ácido 3-fenilbenzoico por ácido 3-(1-tetrazolilo)-benzoico se preparó lo siguiente:

30 (N-(1-ciclohexil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-benzimidazol-2-il)-3-fenilbenzamida): RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,49 (s ancho, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,32 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 8,00-7,51 (m, 10 H), 5,01-4,80 (m, 1 H), 4,58-4,45 (m, 2 H), 3,42-1,43 (m, 18 H). EM: API m/z 493 (M+H $^+$)

Ejemplo 34



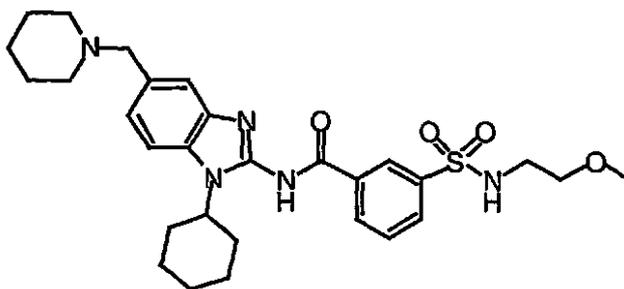
59

Síntesis de (N-(1-ciclohexil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-benzimidazol-2-il)-3-(2-fluoro-etilsulfamoil)benzamida (59). Usando los procedimientos descritos en el ejemplo 32 sustituyendo el ácido (2-fluoroetil-sulfamoil)benzoico por el ácido 3-(1-tetrazolilo)-benzoico se preparó lo siguiente: (N-(1-ciclohexil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-benzimidazol-2-il)-3-(2-fluoro-etilsulfamoil)benzamida).

Se preparó el ácido benzoico como sigue: A una solución de 2-fluoroetilamida (945 mg, 15 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido 3-clorosulfonilbenzoico (1,20 g, 5,44 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con hidróxido de sodio (2 x 50 ml, 1 N, ac.). Se acidificaron los extractos acuosos combinados a pH 5. Entonces, se filtró la mezcla proporcionando ácido (2-fluoroetil-sulfamoil)benzoico (640 mg) como polvo blanco que se usó en la síntesis del compuesto del título sin purificación adicional.

(N-(1-ciclohexil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-benzimidazol-2-il)-3-(2-fluoro-etilsulfamoil)benzamida): RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,22 (s ancho, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,38 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 8,00 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 7,82 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 7,62 (t, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,25 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,88-4,65 (m, 1 H), 4,32 (dt, $J = 6,0, 42,0$ Hz, 2 H), 4,30-4,18 (m, 2 H), 3,02 (dc, $J = 6,0, 22,0$ Hz, 2 H), 2,84-1,25 (m, 18 H). EM: API m/z 542 ($M+H^+$)

Ejemplo 35



57

Síntesis de (N-(1-ciclohexil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-benzimidazol-2-il)-3-(2-metoxi-etilsulfamoil)benzamida (57). Usando los procedimientos descritos en los ejemplos 32 y 34 sustituyendo el ácido (2-metoxietilsulfamoil)benzoico por el ácido 3-(1-tetrazolil)benzoico se preparó lo siguiente: (N-(1-ciclohexil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-benzimidazol-2-il)-3-(2-metoxi-etilsulfamoil)-benzamida): RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,24 (s ancho, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,43 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 7,85-7,72 (m, 2 H), 7,69 (t, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 7,63 (1 H, s, benzimidazol C4-H), 7,31 (1 H, d, J 11 Hz, benzimidazol C6-H), 4,91-4,70 (s, 1 H), 4,36-4,25 (m, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 2,96-1,40 (m, 20 H). EM: API m/z 554 ($M+H^+$).

Ejemplo 36

Ensayo de inhibición enzimática. Este ejemplo proporciona un procedimiento que es útil evaluando compuestos de prueba determinando la inhibición de la actividad de cinasa IRAK-1 o IRAK-4.

Protocolo

5 Se recubrieron placas de microvaloración de poliestireno de 96 pocillos con neutravidina para IRAK-1 o estreptavidina para IRAK-4 (10 mg/ml en PBS, durante toda una noche a 4°C). Se retiró la solución de recubrimiento y a 80 µl/pocillo se añadió una mezcla de reacción cinasa (para IRAK-1: Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 2 mM, NaF 1 mM, benzamidina 0,5 mM, DTT 1 mM, ATP 3 µM, 1 mM de péptido de sustrato biotinilado bio-ARFSRFAGSSPSQSSMVAR, secuencia derivada de IRAK-1; para IRAK-4: Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 2 mM, NaF 1 mM, benzamidina 0,5 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10%, ATP 10 µM, 1 mM de péptido de sustrato biotinilado bio-RRRVTSPPARRS, secuencia derivada de GFAP).

10 A 10 µl/pocillo en DMSO se añadieron los compuestos de prueba abarcando un intervalo de concentración final desde 1 nM hasta 30 mM. Se añadió enzima de IRAK-1 o IRAK-4 de longitud completa, recombinante (sistema de expresión de baculovirus) en 10 µl de tampón que contenía Tris-HCl pH 7,5 20 mM, EGTA 2 mM, benzamidina 0,5 mM, DTT 1 mM, MgCl₂ 10 mM y glicerol al 10% (sólo IRAK-4) iniciando la reacción de cinasa. Se incubó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 min sobre un agitador. Durante esta incubación, el péptido de sustrato se fosforila por la cinasa y queda capturado sobre la superficie de los pocillos por neutravidina o estreptavidina, respectivamente.

15 Se lavó la placa 3 x con 150 µl de agua destilada terminando la reacción y retirando los componentes de la mezcla de reacción. Se inició una técnica de detección de ELISA quimioluminiscente convencional añadiendo 100 µl/pocillo de anticuerpo primario (anticuerpo monoclonal YC10, generado reconociendo el epítipo fosforilado en el péptido sustrato; se usó a una dilución de 1:20.000 para IRAK-1 y una dilución de 1:10.000 para IRAK-4) premezclada con anticuerpo secundario anti-ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) (comercialmente disponible de varias fuentes; usado a una dilución de 1:10.000) en PBS que contenía BSA al 2%. Se incubó la solución a temperatura ambiente durante 40 min sobre un agitador, entonces se lavó 3 x con 150 µl de agua. Se añadieron 100 µl/pocillo de sustrato HRP de SuperSignal diluido 10x (desde Pierce) y después de 5 min de incubación, se capturó la señal quimioluminiscente por un luminómetro LuminoSkan de Labsystems. Se determinó el punto de inhibición al 50% de la actividad enzimática de IRAK-1 o IRAK-4 (CI₅₀) (véase la tabla 1).

20

Tabla 1. Valores de CI₅₀ (µM) para los compuestos ejemplares de la invención.

Compuesto	IRAK-1	IRAK-4
16	++	++
28	++	++

+ indica 10 µM < CI₅₀ < 30 µM

++ indica CI₅₀ < 10 µM.

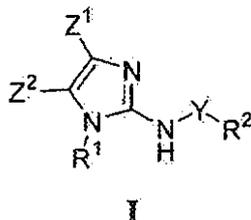
ND indica CI₅₀ no determinada

25 Secuencias

IRAK-1 tiene una marca de señal N-terminal para determinar la purificación. IRAK-4 tiene una marca de His N-terminal. Un espaciador de aminoácidos está entre la marca y la cinasa.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que

5 R¹ es cicloalquilo (C₃-C₈), no sustituido o sustituido;

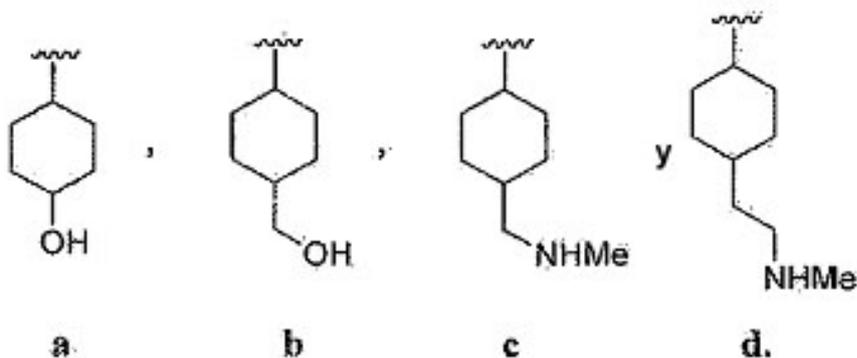
R² es arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido;

Y es C(O); y

Z¹ y Z² se combinan para formar un anillo aromático de 6 miembros condensado adicional, no sustituido o sustituido.

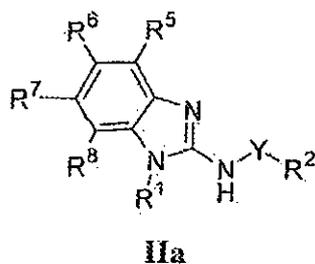
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es ciclohexilo.

10 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en:



4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z¹ y Z² se combinan para formar un anillo de benceno condensado adicional.

5. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (IIa):

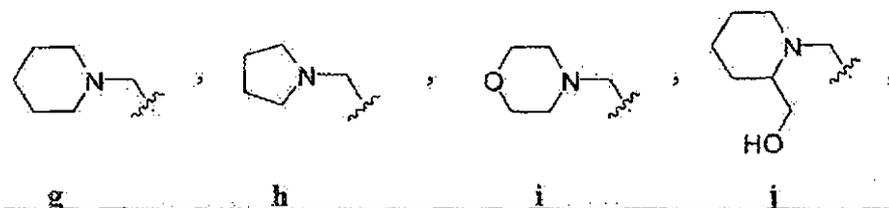


15

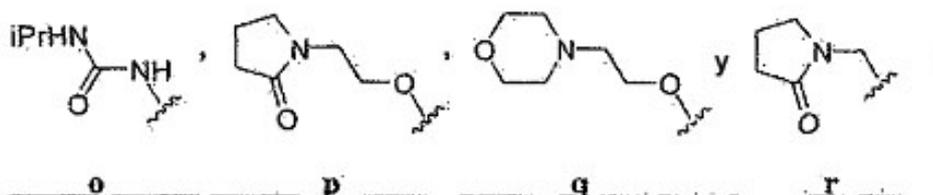
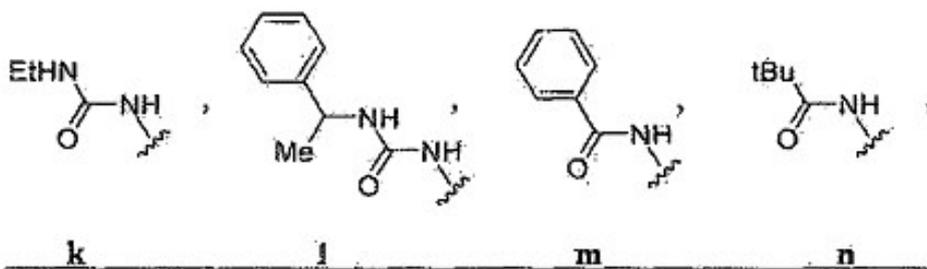
en la que

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (C₁-C₄), perfluoroalquilo (C₁-C₄), heteroalquilo (C₁-C₄), arilo, arilalquilo (C₁-C₄), heteroarilo, CN, CO₂R', CONR'R'', NR'R'',

NO₂, OR', SR', C(O)R', OC(O)R', N(R''')C(O)R', N(R'')CO₂R', N(R'')C(O)NR'R'', S(O)_mNR'R'', S(O)_mR' y N(R'')S(O)_mR', en los que el subíndice m es un número entero desde 1 hasta 2; y en los que R' y R'' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₄), heteroalquilo (C₁-C₄), arilo y arilalquilo (C₁-C₄), opcionalmente R⁶ se selecciona del grupo que consiste en

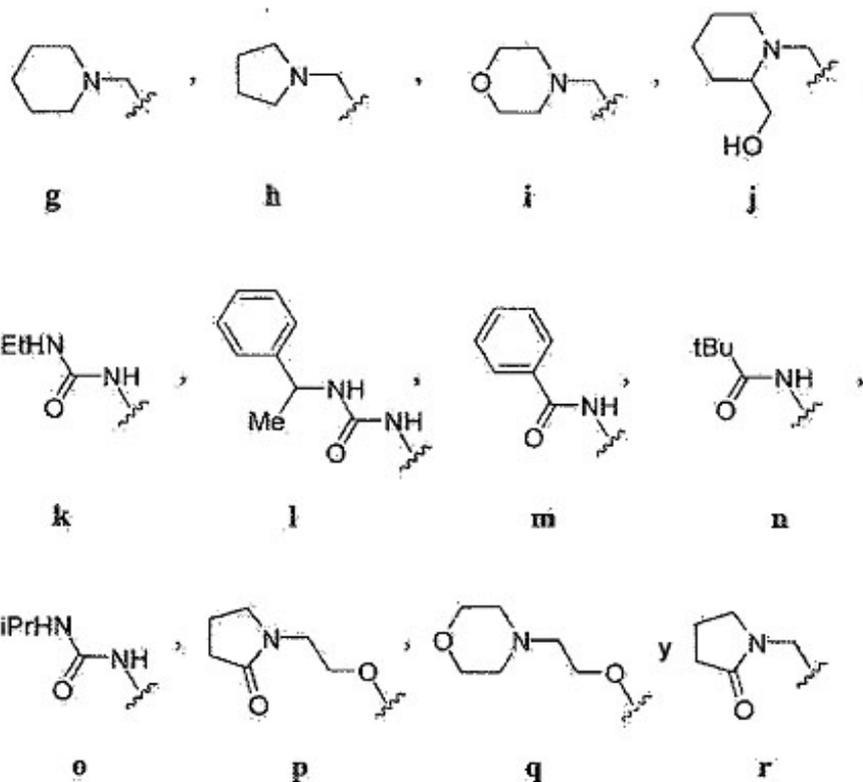


5



6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (C₁-C₄), CO₂R', NR'R'', OR', OC(O)R', N(R'')C(O)R' y N(R'')C(O)NR'R''.

7. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R⁶ se selecciona del grupo que consiste en:



8. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R^8 es H u OH.

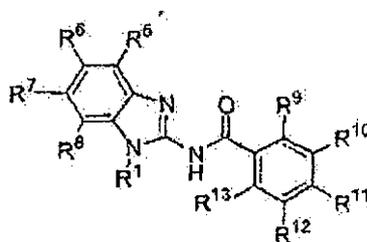
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es fenilo.

5 10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es fenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), perfluoroalquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4), arilo, arilalquilo (C_1-C_4), heteroarilo, CN, CO_2R' , $CONR''$, $NR''R''$, NO_2 , OR', SR', $C(O)R'$, $N(R'')C(O)R'$, $N(R'')CO_2R'$, $N(R'')C(O)NR''R''$, $S(O)_mNR''R''$, $S(O)_mR'$ y $N(R'')S(O)_mR'$, en los que el subíndice m es un número entero desde 1 hasta 2, y en los que R' y R'' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4), arilo, y arilalquilo (C_1-C_4).

10 11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R^2 es fenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en perfluoroalquilo (C_1-C_4), arilo, heteroarilo, $CONR''R''$, NO_2 , $S(O)_mNR''R''$ y $S(O)_mR'$.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R^2 es fenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CF_3 , CF_2R' , fenilo, tetrazolilo, triazolilo, $CONHR'$, NO_2 , SO_2NHR' y SO_2R' .

13. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (VII):



VII

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que
 R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (C_1-C_4), perfluoroalquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4), arilo, arilalquilo (C_1-C_4), heteroarilo, CN, CO_2R' , $CONR''R''$, $NR''R''$, NO_2 , OR', SR', $C(O)R'$, $OC(O)R'$, $N(R'')C(O)R'$, $N(R'')CO_2R'$, $N(R'')C(O)NR''R''$, $S(O)_mNR''R''$, $S(O)_mR'$ y $N(R'')S(O)_mR'$, en los que el subíndice m es un número entero desde 1 hasta 2;

20

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (C_1 - C_4), perfluoroalquilo (C_1 - C_4), heteroalquilo (C_1 - C_4), arilo, arilalquilo (C_1 - C_4), heteroarilo, CN, CO_2R' , $CONR'R''$, $NR'R''$, NO_2 , OR' , SR' , $C(O)R'$, $N(R'')C(O)R'$, $N(R'')CO_2R'$, $N(R'')C(O)NR'R''$, $S(O)_mNR'R''$, $S(O)_mR'$ y $N(R'')S(O)_mR'$, en los que el subíndice m es un número entero desde 1 hasta 2;

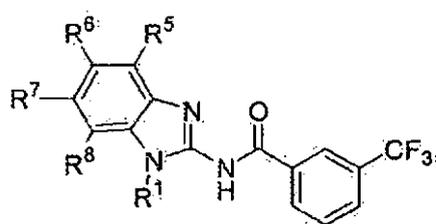
5 alternativamente, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} o R^{13} se pueden combinar con un grupo R adyacente seleccionado del grupo que consiste en R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} para formar un anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros condensado adicional.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que al menos uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan de halógeno, alquilo (C_1 - C_4), perfluoroalquilo (C_1 - C_4), heteroalquilo (C_1 - C_4), arilo, arilalquilo (C_1 - C_4), heteroarilo, CN, CO_2R' , $CONR'R''$, $NR'R''$, NO_2 , OR' , SR' , $C(O)R'$, $N(R'')C(O)R'$, $N(R'')CO_2R'$, $N(R'')C(O)NR'R''$, $S(O)_mNR'R''$, $S(O)_mR'$ y $N(R'')S(O)_mR'$.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que al menos uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se selecciona de perfluoroalquilo (C_1 - C_4), arilo, heteroarilo, $CONR'R''$, NO_2 , $S(O)_mNR'R''$ y $S(O)_mR'$.

16. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^{10} es CF_3 .

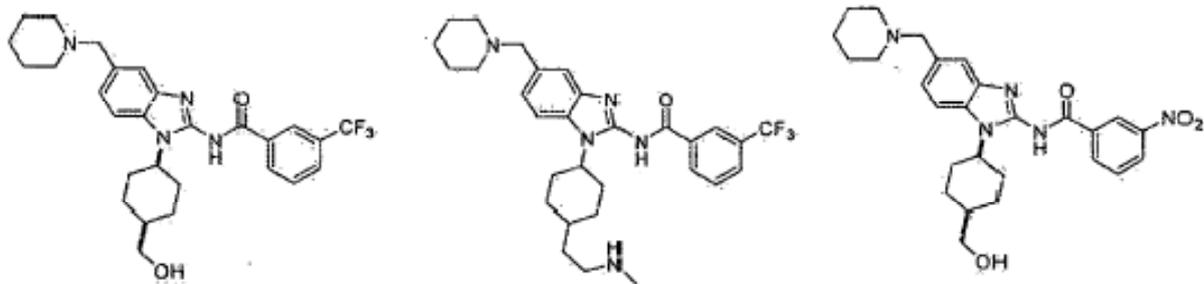
17. El compuesto de la reivindicación 16, que tiene la fórmula (VIIId):

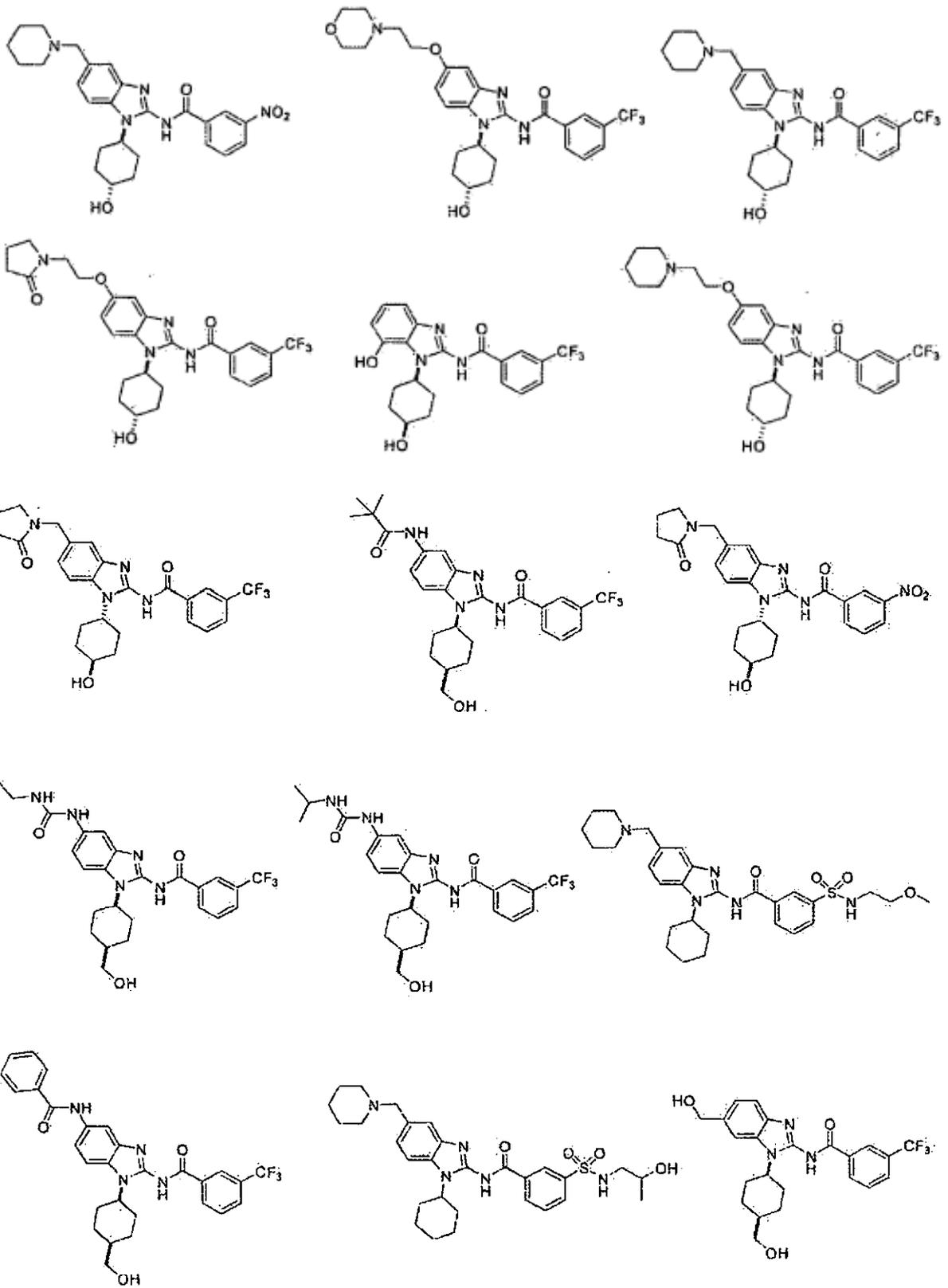


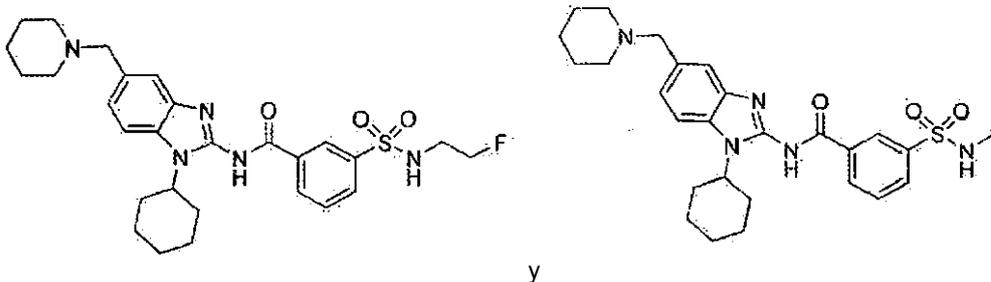
VIIId

15

18. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:







19. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18.
20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en terapia.
- 5 21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad alérgica, psoriasis, asma, esclerosis múltiple, rechazo de injerto o sepsis.
22. Un compuesto para su uso en la reivindicación 21, en el que el compuesto se puede administrar por vía oral, parenteral o tópica.
- 10 23. El compuesto para su uso en la reivindicación 21 ó 22, en el que el compuesto se administra en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de COX-2, hidroxiclороquina, D-penicilamina, infliximab, etanercept, auranofina, aurotioglucosa, sulfasalazina, análogos de sulfasalazina, mesalamina, corticosteroides, análogos de corticosteroides, 6-mercaptopurina, ciclosporina A, metotrexato e infliximab, interferón β -1 β , interferón β -1 α , azatioprina, acetato de glatiramer, un glucocorticoide y ciclofosfamida.
- 15 24. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad alérgica, psoriasis, asma, esclerosis múltiple, rechazo de injerto o sepsis.
25. El uso de la reivindicación 24, en el que el medicamento se puede administrar oralmente, parenteralmente o tópicamente.
- 20 26. El uso de la reivindicación 24 ó 25, en el que el medicamento se va a administrar en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de COX-2, hidroxiclороquina, D-penicilamina, infliximab, etanercept, auranofina, aurotioglucosa, sulfasalazina, análogos de sulfasalazina, mesalamina, corticosteroides, análogos de corticosteroides, 6-mercaptopurina, ciclosporina A, metotrexato e infliximab, interferón β -1 β , interferón β -1 α , azatioprina, acetato de glatiramer, un glucocorticoide y ciclofosfamida.

25

FIG. 1d

16

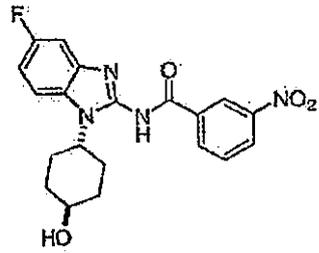


FIG. 1c

28

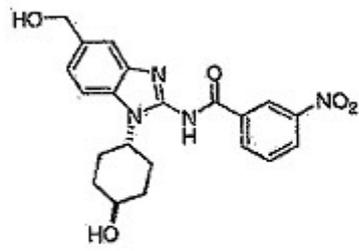


FIG. 2a

