

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 278**

51 Int. Cl.:
C07D 277/46 (2006.01)
C07D 233/88 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06718214 .7**
96 Fecha de presentación: **13.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1841750**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2007**

54 Título: **Moduladores heterocíclicos del receptor de glucocorticoides, de la actividad de AP-1 y/o de la actividad de NFkB, y uso de los mismos**

30 Prioridad:
13.01.2005 US 643760 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2012

73 Titular/es:
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:
YANG, Bingwei, Vera

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 381 278 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores heterocíclicos del receptor de glucocorticoides, de la actividad de AP-1 y/o de la actividad de NFkB, y uso de los mismos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos no esteroideos que son moduladores del receptor de glucocorticoides, de la actividad de AP-1 y/o de la actividad de NFkB, y que son, por tanto, útiles en el tratamiento de enfermedades tales como la obesidad, la diabetes y las enfermedades inflamatorias o inmunes asociadas, y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de éstas y de otras enfermedades relacionadas.

Antecedentes de la invención

- 10 Los factores de transcripción NFkB y AP-1 están implicados en la regulación de la expresión de una serie de genes que participan en la mediación de respuestas inflamatorias e inmunes. NFkB regula la transcripción de genes entre los que se incluyen TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, moléculas de adhesión (tales como la E-selectina) y quimiocinas (tales como Rantes). AP-1 regula la producción de las citocinas TNF- α , IL-1, IL-2, así como las metaloproteasas matriciales. Se ha observado que las terapias farmacológicas dirigidas a TNF- α , un gen cuya expresión está regulada tanto por NFkB como por AP-1, son muy eficaces en varias enfermedades humanas inflamatorias, incluyendo la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. Por consiguiente, NFkB y AP-1 desempeñan papeles clave en el inicio y la perpetuación de trastornos inflamatorios e inmunológicos. Véase Baldwin, A. S., "Journal of Clin. Investigation", 107, 3 (2001); Firestein, G. S. y Manning, A. M., "Arthritis and Rheumatism", 42, 609 (1999); y Peltz, G., *Curr. Opin. en Biotech.* 8, 467 (1997).

- 20 Existen muchas moléculas de señalización (quinasas y fosfatasa) secuencia arriba de AP-1 y NFkB que son posibles dianas terapéuticas para fármacos. La cinasa JNK desempeña un papel crucial en la regulación de la fosforilación y la posterior activación de c-jun, una de las subunidades que constituyen el complejo AP-1 (fos/c-jun). Se ha demostrado que los compuestos que inhiben a JNK son eficaces en modelos animales de la enfermedad inflamatoria. Véase Manning A. M. y Davis R. J., *Nature Rev. Drug Disc.*, V. 2, 554 (2003). La cinasa fundamental para la activación de NFkB es la cinasa I κ B (IKK). Esta cinasa desempeña un papel clave en la fosforilación de I κ B. Una vez fosforilada I κ B, sufre una degradación que conduce a la liberación de NF- κ B que puede translocarse en el núcleo y activar la transcripción de los genes anteriormente descritos. Se ha observado que un inhibidor de IKK, el BMS-345541, es eficaz en modelos animales de la enfermedad inflamatoria. Véase Burke J. R., *Curr Opin Drug Discov Devel.*, Sep; 6(5), 720-8, (2003).

- 30 Además de inhibir las cascadas de señalización implicadas en la activación de NFkB y AP-1, se ha observado que el receptor de glucocorticoides inhibe la actividad de NFkB y de AP-1 mediante interacciones físicas directas. El receptor de glucocorticoides (GR) es un miembro de la familia de los factores de transcripción receptores de hormonas nucleares y un miembro de la familia de los factores de transcripción de hormonas esteroideas. El marcaje por afinidad de la proteína receptora de glucocorticoides permitió la producción de anticuerpos contra el receptor, lo que facilitó la clonación de receptores de glucocorticoides. Para consultar los resultados en seres humanos, véase Weinberger, *et al.*, *Science* 228, 640-742, (1985); Weinberger, *et al.*, *Nature*, 318, 670-672 (1986), y para los resultados en ratas, véase Miesfeld, R., *Nature*, 312, 779-781, (1985).

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

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

- Estudios recientes en los que se ha usado un ratón transgénico con dimerización defectuosa del GR incapaz de unir el ADN han demostrado que las actividades de transactivación (unión del ADN) del GR se podrían separar del efecto transrepresivo (unión a no ADN) del GR. Estos estudios también indican que muchos de los efectos secundarios de la terapia con glucocorticoides se deben a la capacidad del GR para inducir la transcripción de diversos genes implicados en el metabolismo, mientras que la transrepresión, que no requiere la unión del ADN, conduce a la supresión de la inflamación. Véase Tuckermann, J. *et al.*, *Cell*, 93, 531 (1998) y Reichardt, H. M., *EMBO J.*, 20, 7168 (2001).

Además, en la bibliografía se ha publicado que las sales benzoquinolinicio, los derivados basados en fenanteno y los compuestos de benzoperhidroisoindil son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos neurodegenerativos, condiciones inflamatorias y cáncer, respectivamente. Por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 5.455.248 y 6.291.679; Fields, *et al.*, *J. Org. Chem.* 33(1), 390-395 (1968); Fields y Regan, *J. Org. Chem.* 36(20), 2986-2990 (1971); Fields y Regan, *J. Org. Chem.* 36(20), 2991-2994 (1971); Fields, *J. Org. Chem.* 36(20), 3002-3005 (1971); Westerman y Bradsher, *J. Org. Chem.* 36(7), 969-970 (1971); Bradsher y Day, *J. Het. Chem.* 10, 1031-1033 (1973); Fields y Regan, *J. Org. Chem.* 35(6), 1870-1875 (1970); Fields *et al.*, *J. Org. Chem.* 36(20) (1971), 2995-3001; Fields y Miller, *J. Het. Chem.* 7, 91-97 (1970); Bradsher y Stone, *J. Org. Chem.* 33(2), 519-523 (1968); Bradsher y Solomons, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 933-934 (1958); Bradsher y Stone, *J. Org. Chem.* 34(6), 1700-1702 (1969); Burnham y Bradsher, *J. Org. Chem.* 37(3), 355-358 (1972); Parham *et al.*, *J. Org. Chem.* 37(3), 358-362 (1972); Bradsher *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 99(8), 2588-2591 (1977); Bradsher *et al.*, *J. Org. Chem.* 43(5), 822-827 (1978); Westerman y Bradsher, *J. Org. Chem.* 43(15), 3002-3006 (1978); Westerman y Bradsher, *J. Org. Chem.* 44(5), 727-733 (1979); Bradsher *et al.*, *J. Org. Chem.* 44(8), 1199-1201 (1979); solicitud PCT WO04/005229; y Hart *et al.*, *Tetrahedron Letters* 52, 4639-4642 (1975). La solicitud PCT WO 2004/009017, publicada el 29 de enero de 2004, asignada al solicitante, describe biciclo-octanos sustituidos útiles en el tratamiento de enfermedades tales como la obesidad, la diabetes y las enfermedades inflamatorias o inmunes asociadas.

Los documentos WO 2004/009017, WO 2005/070207, WO 2005/073221, WO 2005/072732 y US 2005/0182110 A1 revelan todos compuestos no esteroideos tricíclicos unidos que son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación del receptor de glucocorticoides, la actividad de AP-1 y/o la actividad de NF-κB, tales como la obesidad, la diabetes y enfermedades inflamatorias e inmunes asociadas.

Los compuestos que modulan la actividad de AP-1 y/o de NFκB serían útiles como dichos compuestos que serían útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunes, tales como la osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo de trasplantes y enfermedad del injerto contra el huésped.

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

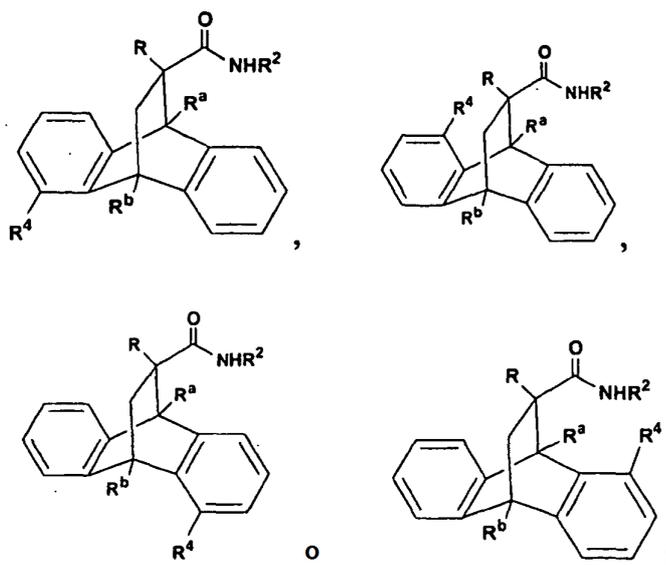
Además de lo relativo a los GR, la técnica tiene necesidad de compuestos que antagonicen la transactivación. Dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades metabólicas vinculadas a mayores niveles de glucocorticoides, tales como la diabetes, la osteoporosis y el glaucoma.

Además de lo relativo a los GR, la técnica tiene necesidad de compuestos que provoquen la transactivación. Dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades metabólicas vinculadas a una deficiencia de glucocorticoide. Dichas enfermedades incluyen la enfermedad de Addison.

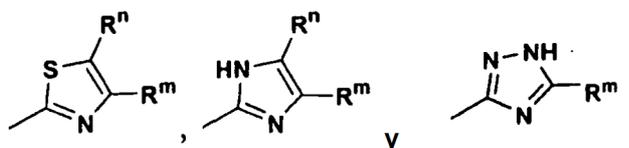
Descripción de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos no esteroideos que son moduladores del receptor de glucocorticoides, de la actividad de AP-1 y/o de la actividad de NFκB, y que son, por tanto, útiles en el tratamiento de enfermedades tales como la obesidad, la diabetes y las enfermedades inflamatorias o inmunes asociadas, y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de éstas y de otras enfermedades relacionadas.

En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos según lo definido a continuación:



o sus estereoisómeros, sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que R es hidrógeno, NHR⁶, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, ariloxialquilo o hidroxiarilo;
 5 R² se selecciona entre:



R⁴ se selecciona entre ciano, nitro, CH₂NH₂, CHO, -CO₂alquilo, OCOR^e, OCO_tR^f, CONR^eR^f y NR^gCO_tRⁱ;
 R⁶ es hidrógeno, S(O)_tR^h o C(O)_tR^h;

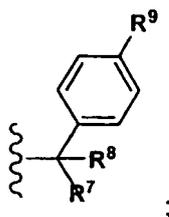
- 10 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, bromo, cloro, ciano o nitro;
 R^e y R^f se seleccionan independientemente en cada aparición entre hidrógeno, arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, amino, amino sustituido, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo, con la condición de que R^e y R^f no sean ambos alcoxilo o amino;
- 15 o R^e y R^f se pueden tomar en cada aparición junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heteroarilo o cicloheteroalquilo de 5, 6 ó 7 miembros que contenga 1, 2 ó 3 heteroátomos que pueden ser N, O o S;
 R^g, R^h y Rⁱ se seleccionan independientemente en cada aparición entre hidrógeno, arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, amino, amino sustituido, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, y cicloalquilo y cicloalquilalquilo;
- 20 R^m se selecciona entre hidrógeno, CO₂alquilo, naftilo, quinolinilo o -C(R⁷)(R⁸)-T, en el que el grupo naftilo o quinolinilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con perfluoro, ciano, nitro y halógeno;
 Rⁿ es hidrógeno, bromo o cloro;
- 25 T es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cada anillo está sustituido con 0-4 R⁹ y 0-1 R¹⁰;
- R⁷ y R⁸ son independientemente en cada aparición hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, ciano, nitro, NR^eR^f o CHO;
 o R⁷ y R⁸ se combinan para formar =O o un enlace doble, estando el enlace doble sustituido con hidrógeno, arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, amino, amino sustituido, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;
- 30 R⁹ y R¹⁰ son, independientemente en cada aparición, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, ciano, heteroarilaminocarboilo, cicloheteroalquilcarbonilo, cianoalquilo, alquilaminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxiarilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, nitro, oxo, NR^eR^f, CHO, CO₂alquilo, CONR^eR^f, CH₂NR^eR^f CO₂H, CH₂OH, CH₂NHC(O)R^e,
 35 NHCORⁱ, NHCONR^eR^f, NHSO_pRⁱ, -SO₂NR^eR^f, NR^gSO₂NR^eR^f o NR^gSO_pRⁱ;
 o los R⁹ y R¹⁰ ubicados en átomos adyacentes se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo cicloalquilo,

arilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido
y
t es 1 ó 2.

5 Los compuestos preferidos incluyen las realizaciones descritas en los párrafos numerados 1-3 (a continuación). Estén o no específicamente enumerados, todos los compuestos preferidos descritos en la presente memoria incluyen sus estereoisómeros, sus tautómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables.

1. Compuestos dentro del alcance anteriormente definido, sus estereoisómeros, sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que:

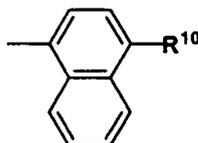
10 R^n es H;
 R^m es



15 R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, halógeno o hidroxilo; o R^7 y R^8 se combinan para formar =O; y R^9 es alcoxilo C_{1-4} ; halógeno, pirimidina, isoxazol, pirazol o piridina, en el que los grupos alcoxilo C_{1-4} , halógeno, pirimidina, isoxazol, pirazol o piridina están sustituidos con hidrógeno, morfolinilo, alcoxilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} .

2. Compuestos dentro del alcance del párrafo numerado 1, como se ha definido anteriormente, sus estereoisómeros, sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que:

R^n es H;
 R^m es



20 o CO_2 alquilo C_{1-4} ; y
 R^{10} se selecciona entre metilo, CF_3 , flúor, cloro y bromo.

3. Compuestos como se ha definido anteriormente, sus estereoisómeros, sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que R^4 se selecciona entre $CONH_2$, ciano, CH_2NH_2 , CO_2CH_3 y $COOH$.

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

30 En otra realización de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedad dermatológica, enfermedad alérgica, enfermedad oftálmica, enfermedad respiratoria, enfermedad hematológica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, diabetes, obesidad y enfermedad neoplásica, así como otros usos descritos en la presente memoria, lo que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz (dependiendo del uso) de un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedad dermatológica, enfermedad alérgica, enfermedad oftálmica, enfermedad respiratoria, enfermedad hematológica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, diabetes, obesidad y enfermedad neoplásica, es decir, una enfermedad asociada con el producto de expresión de un gen cuya transcripción es estimulada o inhibida por receptores de glucocorticoides, o una enfermedad asociada con la transcripción inducida por AP-1 y/o NFkB (particularmente, por AP-1), o una enfermedad asociada con la expresión de genes dependientes de AP-1 y/o

40

NFκB (particularmente, de AP-1), en la que la enfermedad está asociada con la expresión de un gen que se encuentra bajo el control regulador de AP-1 y/o NFκB (particularmente, por AP-1), incluyendo enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunes según lo descrito más adelante en la presente memoria, que incluye la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un paciente.

5 Otra realización de la presente invención implica compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con el producto de expresión de un gen cuya transcripción es estimulada o inhibida por receptores de glucocorticoides, o un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con la transcripción inducida por AP-1 y/o NFκB (particularmente, por AP-1), o un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la expresión de genes dependientes de AP-1 y/o NFκB
 10 (particularmente, por AP-1), en la que la enfermedad está asociada con la expresión de un gen que se encuentra bajo el control regulador de AP-1 y/o NFκβ (particularmente, de AP-1), tal como trastornos inflamatorios e inmunes, trastornos cancerígenos o tumorales, tales como tumores sólidos, linfomas y leucemia, así como infecciones por hongos, tales como micosis fungoide.

15 La expresión “enfermedad asociada con la transactivación del GR”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una enfermedad asociada con el producto de transcripción de un gen cuya transcripción es transactivada por un GR. Dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación: osteoporosis, diabetes, glaucoma, pérdida de masa muscular, hinchazón facial, cambios de personalidad, hipertensión, obesidad, depresión y SIDA, la cicatrización de heridas, la insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria y la enfermedad de Addison.

20 El término “tratar” o “tratamiento”, en todas sus formas gramaticales, como se usa en la presente memoria, se refiere a la prevención, la reducción o la mejoría, el alivio parcial o total, o la cura de una enfermedad, trastorno o afección, en el que prevención indica tratamiento de una persona en riesgo de desarrollar dicha enfermedad, dicho trastorno o dicha afección.

25 Las expresiones “receptor de glucocorticoides” y “GR”, como se usan en la presente memoria, se refieren bien a un miembro de la familia de factores de transcripción de los receptores de hormonas nucleares (“NHR”) que se une a glucocorticoides y bien estimula o inhibe la transcripción, o a GR-beta. Estas expresiones, como se usan en la presente memoria, se refieren a un receptor de glucocorticoides de cualquier origen, incluyendo, pero sin limitación: receptor de glucocorticoides humano según lo revelado en Weinberger, *et al. Science* 228, pp. 640-742 (1985), y en Weinberger, *et al. Nature*, 318, pp. 670-672 (1986); receptor de glucocorticoides de rata según lo revelado en Miesfeld, R. *Nature*, 312, pp. 779-781 (1985); receptor de glucocorticoides de ratón según lo revelado en Danielson, M. *et al. EMBO J.*, 5, 2513; receptor de glucocorticoides de oveja según lo revelado en Yang, K., *et al. J. Mol. Endocrinol.* 8, pp. 173-180 (1992); receptor de glucocorticoides de mono tití según lo revelado en Brandon, D. D., *et al. J. Mol. Endocrinol.* 7, pp. 89-96 (1991); y GR-beta humano según lo revelado en Hollenberg, S. M. *et al. Nature*, 318, p. 635, 1985, Bamberger, C. M. *et al. J. Clin Invest.* 95, p. 2435 (1995).
 30

35 La expresión “enfermedad o trastorno asociado con AP-1 y/o NFκB”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una enfermedad asociada con el producto de expresión de un gen que se encuentra bajo el control regulador de AP-1 y/o NFκB. Dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación: enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunes, trastornos cancerígenos y tumorales, tales como tumores sólidos, linfomas y leucemia; e infecciones por hongos, tales como micosis fungoide.

40 La expresión “enfermedades o trastornos inflamatorios o inmunes asociados” se usa en la presente memoria para englobar cualquier afección, enfermedad o trastorno que tenga un componente inflamatorio o inmune, incluyendo, pero sin limitación, cada una de las siguientes afecciones: rechazo de transplantes (p. ej., de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (p. ej., células de los islotes), médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos cutáneos, homoinjertos cutáneos (tales como los empleados en el tratamiento de quemaduras), xenoinjertos de válvula cardiaca, enfermedad del suero y enfermedad del injerto contra el huésped, enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I y tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedad inflamatoria intestinal (tal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), piodermia gangrenosa, lupus (lupus eritematoso sistémico), miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis; eczema, seborrea, inflamación pulmonar, uveitis ocular, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune, síndrome de Behcet o Sjorgren (sequedad ocular/bucal), anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison (enfermedad autoinmune de las glándulas suprarrenales), insuficiencia suprarrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), glomerulonefritis, esclerodermia, morfea, liquen plano, vitíligo (despigmentación de la piel), alopecia areata, alopecia autoinmune, hipopituitarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barre y alveolitis; enfermedades de hipersensibilidad mediada por linfocitos T, incluyendo la hipersensibilidad de contacto, la hipersensibilidad de tipo retardado, la dermatitis de contacto (incluyendo la debida a la hiedra venenosa), urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias (fiebre de heno, rinitis alérgica) y la enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca); enfermedades inflamatorias tales como la osteoartritis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de estrés respiratorio agudo, síndrome de Sezary y enfermedades vasculares que tienen un componente inflamatorio y/o proliferativo, tal como laestenosis, la estenosis y la aterosclerosis. Las enfermedades o los trastornos inflamatorios o inmunes
 45
 50
 55
 60 también incluyen, pero sin limitación: trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedad dermatológica, enfermedad alérgica, enfermedad oftálmica, enfermedad respiratoria, enfermedad

hematológica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con el cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda o subaguda, tenosinovitis inespecífica aguda, artritis gotosa aguda, osteoartritis post-traumática, sinovitis de osteoartritis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis herpetiforme vesicular, eritema multiforme severo, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zoster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia por tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmune), leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda infantil, enteritis regional, vasculitis autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo a trasplante de órganos sólidos, sepsis. Los tratamientos preferidos incluyen el tratamiento del rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y enfermedad pulmonar crónica.

Además, según la presente invención, se proporcionan compuestos de la invención destinados a usarse en un procedimiento para tratar una enfermedad asociada con la transcripción inducida por AP-1 y/o por NFκB (particularmente, la transcripción inducida por AP-1), en el que se administra un compuesto de la invención a un paciente en riesgo de desarrollar la enfermedad en una cantidad terapéuticamente eficaz para inducir la transrepresión de NHR de la transcripción inducida por AP-1 y/o inducida por NFκB (particularmente, la transcripción inducida por AP-1), tratando de ese modo la enfermedad.

En estos procedimientos, se pueden emplear otros agentes terapéuticos, tales como los descritos más adelante, con los compuestos de la invención. En estos procedimientos, dicho/s otro/s agente/s terapéutico/s se pueden administrar antes de, simultáneamente a o tras la administración del/de los compuesto/s de la presente invención.

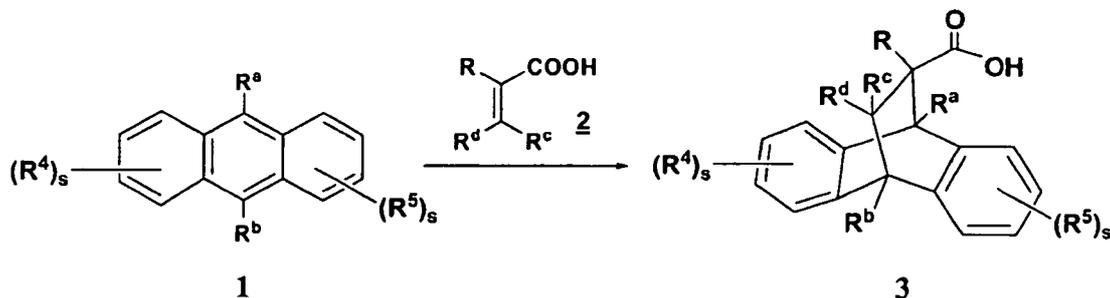
En una realización particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de los trastornos a modo de ejemplo anteriormente mencionados independientemente de su etiología, por ejemplo, para el tratamiento del rechazo de trasplantes, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y las infecciones víricas.

Procedimientos de preparación

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante numerosos procedimientos disponibles para los expertos en la técnica de la química orgánica. A continuación, se describen los esquemas sintéticos generales para preparar los compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que cualquier experto en la materia puede usar para preparar los compuestos revelados en la presente memoria. Los diferentes procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica. Además, las diversas etapas de la síntesis se pueden realizar en una secuencia alternativa para producir el compuesto o los compuestos deseados. Los compuestos a modo de ejemplo se preparan comúnmente en forma de mezclas racémicas. La preparación de los ejemplos homoquirales se puede realizar mediante técnicas conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, los compuestos homoquirales se pueden preparar mediante la separación de productos racémicos mediante CLAR en fase quiral preparativa. Como alternativa, los compuestos a modo de ejemplo se pueden preparar mediante procedimientos conocidos para dar productos enantioméricamente enriquecidos. Por ejemplo, las cicloadiciones de [4+2] se pueden realizar con elementos estereocontroladores de cualquier componente de reacción (dieno o dienofilo). Los productos se obtienen, por tanto, como mezclas diastereoméricamente enriquecidas que dan mezclas enantioméricamente enriquecidas tras una etapa posterior en la que se retira el elemento estereo-controlador (comúnmente, un auxiliar quiral, tal como oxazolidinona, éster de mentol, éster de pantolactona, etc.).

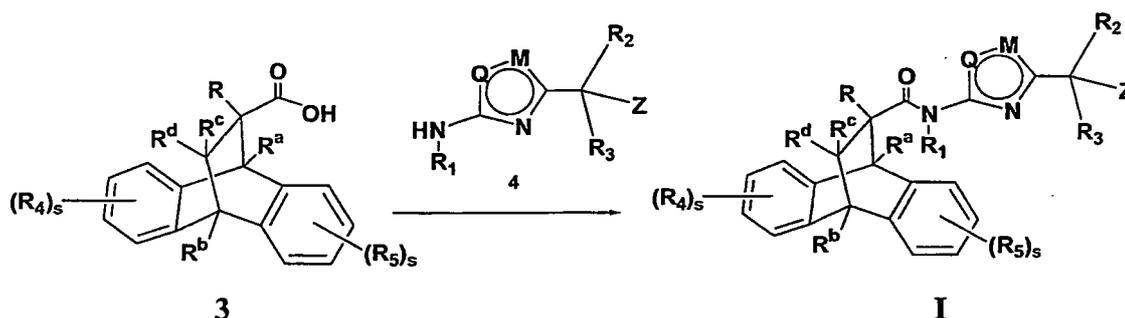
Los compuestos de la invención se preparan según lo descrito los esquemas y los ejemplos que se presentan a continuación. En el esquema, los diversos grupos corresponden a aquéllos descritos anteriormente.

ESQUEMA A



Los compuestos de fórmula 3 se elaboran mediante la cicloadición de un compuesto de fórmula 1 con un compuesto insaturado de fórmula 2 solo o en un disolvente apropiado, tal como xilenos, tolueno, nitrobenzoceno o benceno, a temperaturas que varían de la temperatura ambiente hasta 200 °C, formando el compuesto de fórmula 3. Es ampliamente conocido que es posible facilitar la cicloadición mediante el uso de catalizadores, tales como cloruro de dietilaluminio, tetracloruro de titanio o dietileterato de trifluoruro de boro. La cicloadición también se puede llevar a cabo a presiones superiores, como ocurre cuando las reacciones se realizan en recipientes cerrados herméticamente. Se puede aplicar a la cicloadición la tecnología de microondas recientemente desarrollada para facilitar la formación del cicloadducto en disolventes tales como nitrobenzoceno, tolueno, diclorobenceno y DMF a temperaturas que varían de 100 a 250 °C en duraciones de 15 minutos a 120 minutos. El compuesto de fórmula 3 es una mezcla de 4 regioisómeros que se puede separar mediante CLAR prep.

ESQUEMA B



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

Definición de los términos

A no ser que se indique lo contrario, la expresión "alquilo inferior", "alquilo" o "alquil", como se emplea en la presente memoria sola o como parte de otro grupo, incluye hidrocarburos de cadena tanto lineal como ramificada que contienen de 1 a 20 carbonos, preferentemente, de 1 a 10 carbonos, más preferentemente, de 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, pudiendo incluir opcionalmente un oxígeno o nitrógeno en la cadena normal. Los ejemplos de dichas cadenas incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, y similares, así como dichos grupos incluyen de 1 a 4 sustituyentes, tales como halo, (entre los que se incluyen F, Br, Cl o I), CF₃, alcoxilo, arilo, ariloxilo, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxilo, amino, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxilo, HO-N=, cicloheteroalquilo, alquiloxicarbonilo, alcoxioximilo, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxilo, ariloxialquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, hidroxialquil(alquil)aminocarbonilo, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes para arilo.

Cuando los números aparecen en subíndice tras el símbolo "C", el subíndice define más específicamente el número de átomos de carbono que puede contener un determinado grupo. El subíndice "0" se refiere a un enlace. Cuando el término "alquilo" se usa junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", esta combinación define más específicamente al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo. Por ejemplo, "arilalquilo" o "(aril)alquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como

bencilo. Además, el término arilalquilo (C_{0-4}) incluye un alquilo inferior que tiene al menos un sustituyente arilo y que también incluye un arilo unido directamente a otro grupo, es decir, arilalquilo (C_0).

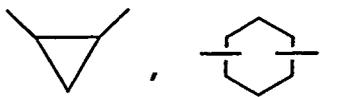
5 A no ser que se indique lo contrario, el término “cicloalquilo”, como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarburo cíclicos saturados que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos formando los anillos, preferentemente, de 3 a 10 carbonos, formando el anillo y pudiendo estar fusionado a 1 ó 2 anillos aromáticos (definidos a continuación). Por consiguiente, el término “cicloalquilo” incluye grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



10 y similares, así como dichos grupos que incluyen de 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, arilo, ariloxilo, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo.

15 El término “cicloalqueno”, como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos cíclicos que contienen de 3 a 12 carbonos, preferentemente, de 5 a 10 carbonos y 1 ó 2 enlaces dobles. Grupos cicloalqueno a modo de ejemplo incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohexadienilo y cicloheptadienilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos según lo definido para cicloalquilo.

El término “cicloalqueno”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo “cicloalquilo” que incluye enlaces libres y, por tanto, es un grupo ligador, tal como



20 y similares, y que puede estar opcionalmente sustituido según lo definido anteriormente para “cicloalquilo”.

El término “alcanoilo”, como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo ligado a un grupo carbonilo.

25 A no ser que se indique lo contrario, la expresión “alqueno inferior” o “alqueno”, como se usa en la presente memoria, sola o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente, de 2 a 12 carbonos, y más preferentemente, de 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno a seis enlaces dobles en la cadena normal y pueden incluir opcionalmente un oxígeno o un nitrógeno en la cadena normal. Por consiguiente, la expresión “alqueno inferior” o “alqueno” incluye grupos tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo, y similares, así como dichos grupos que incluyen de 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo, alqueno, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo expuestos en la presente memoria.

35 A no ser que se indique lo contrario, la expresión “alquino inferior” o “alquino”, como se usa en la presente memoria, sola o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente, de 2 a 12 carbonos, y más preferentemente, de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un enlace triple en la cadena normal y pueden incluir opcionalmente un oxígeno o un nitrógeno en la cadena normal. Por consiguiente, la expresión “alquino inferior” o “alquino” incluye grupos tales como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo, y similares, así como dichos grupos que incluyen de 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo, alqueno, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo expuestos en la presente memoria.

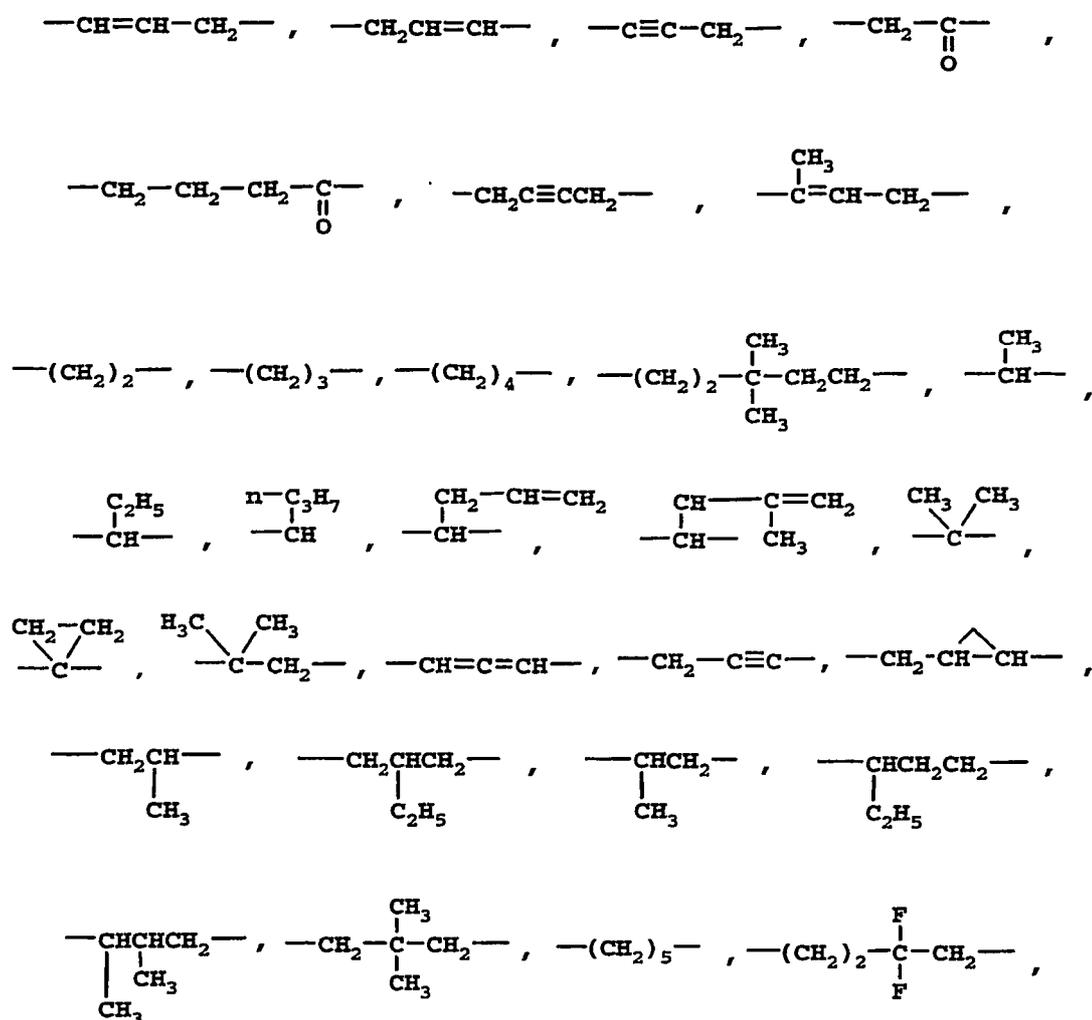
45 Los términos “arilalqueno” y “arilalquino” como se usan solos o como parte de otro grupo se refieren a grupos alqueno y alquino según lo descrito anteriormente que tienen un sustituyente arilo.

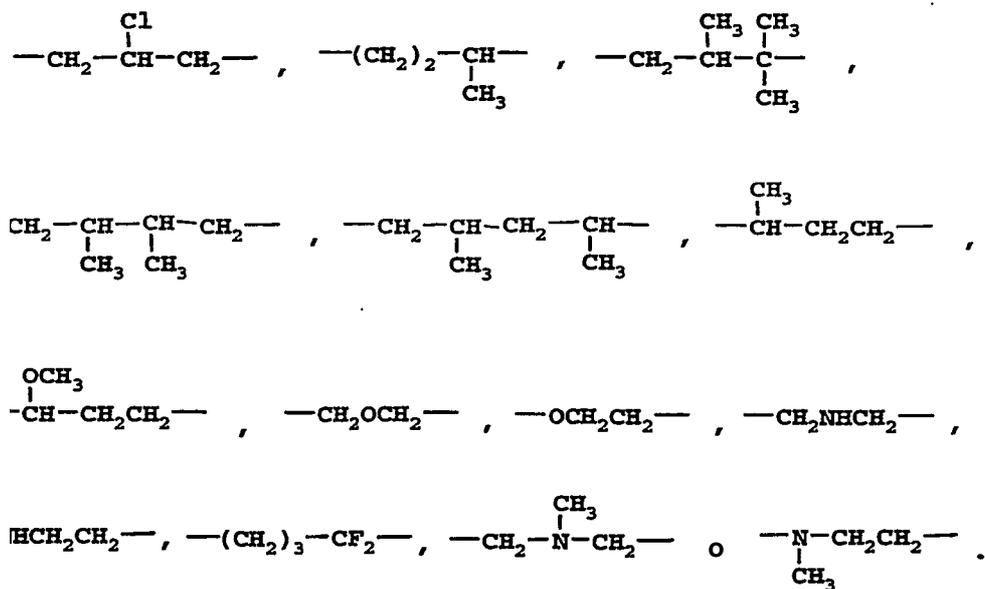
Cuando los grupos alquilo según lo definido anteriormente tienen enlaces simples para unirse a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos "alquileo" y pueden estar opcionalmente sustituidos según lo definido anteriormente para "alquilo".

- 5 Cuando los grupos alqueno según lo definido anteriormente y los grupos alquino según lo definido anteriormente, respectivamente, tienen enlaces simples para unirse a dos átomos de carbono diferentes, se denominan "grupos alqueno" y "grupos alquino", respectivamente, y pueden estar opcionalmente sustituidos según lo definido anteriormente para "alqueno" y "alquino".

- 10 (CH₂)_p y (CH₂)_q incluyen grupos alqueno, aleno, alqueno o alquino, según lo definido en la presente memoria, cada uno de los cuales puede incluir opcionalmente un oxígeno o nitrógeno en la cadena normal, que puede incluir opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes que incluyen alquilo, alqueno, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo, amino, tioalquilo, ceto, cicloalquilo C₃-C₆, alquilcarbonilamino o alquilcarbonilo; el sustituyente alquilo puede ser un resto de alqueno de 1 a 4 carbonos que puede estar unido a uno o dos carbonos en el grupo (CH₂)_p o (CH₂)_q para formar un grupo cicloalquilo con el mismo.

Los ejemplos de (CH₂)_p, (CH₂)_q, alqueno, alqueno y alqueno incluyen:

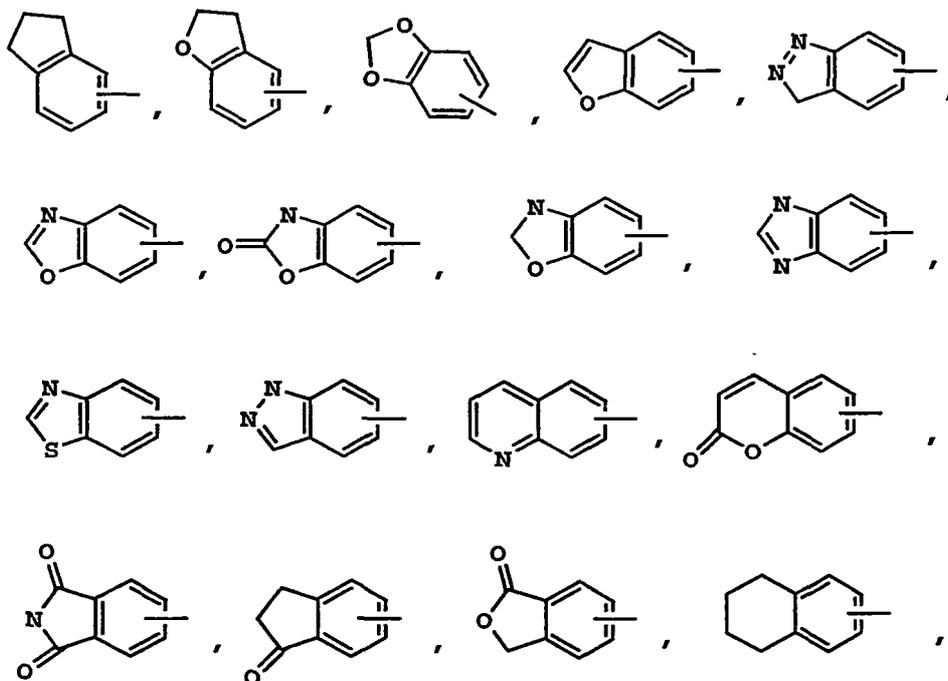


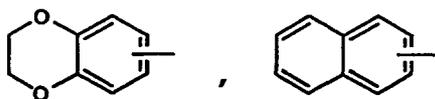


El término "halógeno" o "halo", como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo (p. ej., CF₃ es un grupo haloalquilo) se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo, siendo los preferidos el cloro, flúor o bromo.

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

A no ser que se indique lo contrario, el término "arilo", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la parte del anillo (tales como fenilo o naftilo incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente uno a tres anillos más fusionados a un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tales como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo). Por consiguiente, el término "arilo" incluye, por ejemplo:





y puede estar opcionalmente sustituido a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados entre hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alquenoilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquinilo, cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquiloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilalcoxilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenoilo, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfino, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenoilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxilo, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, en el que amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualquiera del resto de compuestos arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo, carboxilo, cicloalquilo, arilalcoxilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilalquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxialquilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, *N*-hidroxialquil(*N*-alquil)aminocarbonilo, cicloheteroalquilaminocarbonilo, cicloheteroalquilalquilaminocarbonilo, *N*-aril(*N*-alquil)aminocarbonilo, *N*-arilalquil(*N*-cianoalquil)aminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil-, arilalquil- o aril-cicloheteroalquilaminocarbonilo, *N*-dialquilaminoalquilo(*N*-alquil o *N*-arilalquil)aminocarbonilo, *N*-heteroarilalquil(*N*-alquil)aminocarbonilo, *N*-arilalquil(*N*-alquil)aminocarbonilo, *N*-dialquilamino(*N*-arilalquil)aminocarbonilo, *N*-hidroxialquil(*N*-arilalquil)aminocarbonilo, aminoalquiloalcoxycarbonilo, cicloheteroalquilcarbonilo, N=N=N, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, heteroarilaminosulfonilo, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo expuestos en la presente memoria.

A no ser que se indique lo contrario, la expresión "alcoxilo inferior", "alcoxilo", "ariloxilo" o "aralcoxilo", como se emplea en la presente memoria sola o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de oxígeno.

A no ser que se indique lo contrario, la expresión "amino sustituido", como se emplea en la presente memoria sola o como parte de otro grupo, se refiere a amino sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tioalquilo. Estos sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con un ácido carboxílico y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo expuestos anteriormente. Además, los sustituyentes de amino se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxilo, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxilo.

A no ser que se indique lo contrario, la expresión "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio" o "aralquiltio", como se emplea en la presente memoria sola o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores ligados a un átomo de azufre.

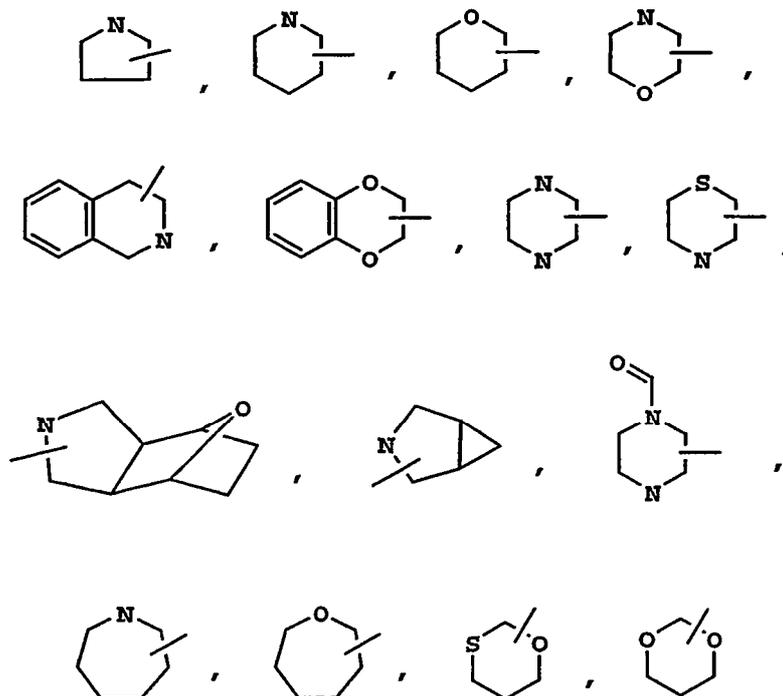
A no ser que se indique lo contrario, el término "acilo", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, según lo definido en la presente memoria, se refiere a un radical orgánico ligado a un grupo carbonilo



los ejemplos de grupos acilo incluyen cualquiera de los grupos R unidos a un carbonilo tales como alcanóilo, alquenoílo, aroílo, aralcanóilo, heteroaróilo, cicloalcanóilo, cicloheteroalcanóilo y similares.

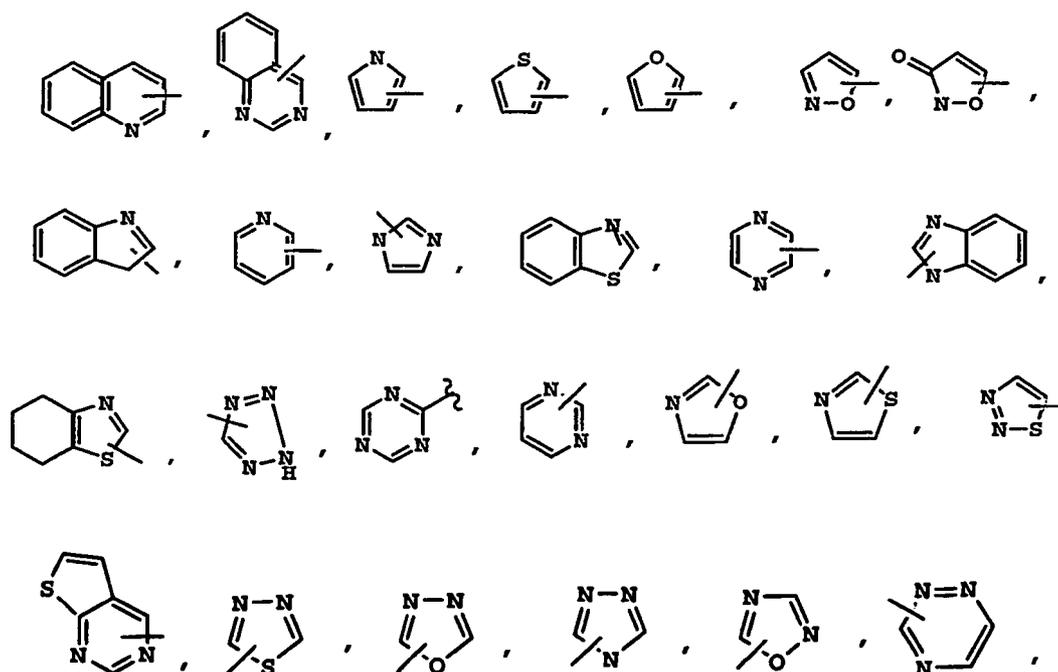
A no ser que se indique lo contrario, la expresión "alquilamino inferior", "alquilamino", "acilamino", "arilamino" o "arilalquilamino", como se emplea en la presente memoria sola o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, arilo o arilalquilacilo anteriores ligados a un átomo de nitrógeno. El término "acilamino", por ejemplo, incluye el grupo -NHC(O)alquilo.

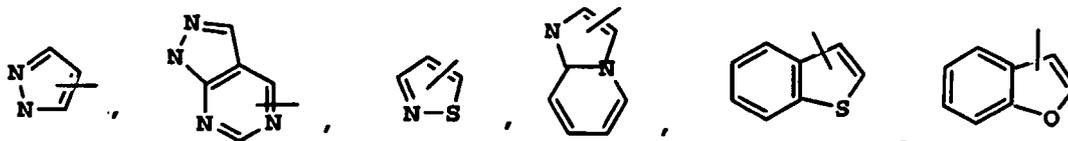
A no ser que se indique lo contrario, el término "cicloheteroalquilo", como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6 ó 7 miembros que incluye 1 a 2 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y/o azufre, ligado a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, si fuera posible, opcionalmente mediante el ligador (CH₂)_p (en el que p es 0, 1, 2 ó 3), tal como



5 y similares. Los grupos anteriores pueden incluir de 1 a 4 sustituyentes, tales como alquilo, halo, oxo y/o cualquiera de los sustituyentes del alquilo o arilo expuestos en la presente memoria. Además, cualquiera de los anillos cicloheteroalquilo puede estar fusionado a un anillo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo.

10 A no ser que se indique lo contrario, el término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo aromático de 5, 6 ó 7 miembros que incluye 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, y a dichos anillos fusionados a un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo (por ejemplo, benzotiofenilo, indolilo) e incluye posibles *N*-óxidos, ligados a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, si fuera posible, opcionalmente mediante el ligador (CH₂)_q (en el que q es 0, 1, 2 ó 3). El grupo heteroarilo puede incluir opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes tales como cualquiera de los sustituyentes para alquilo o arilo expuestos anteriormente. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes:





y similares.

5 El término "cicloheteroalquilalquilo", como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos cicloheteroalquilo según lo definido anteriormente ligados a través de un átomo o heteroátomo de C a una cadena $(\text{CH}_2)_p$.

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalquenilo", como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heteroarilo según lo definido anteriormente ligado a través de un átomo o heteroátomo de C a una cadena $-(\text{CH}_2)_q-$, alquilenilo o alquenileno según lo definido anteriormente.

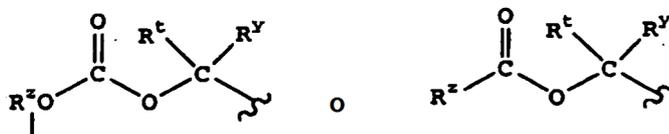
10 El término "polihaloalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo "alquilo" según lo definido anteriormente que incluye de 2 a 9, preferentemente, de 2 a 5 sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferentemente, F, tales como CF_3CH_2 , CF_3 o $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$.

El término "polihaloalquiloxilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo "alcoxilo" o "alquiloxilo" según lo definido anteriormente que incluye de 2 a 9, preferentemente, de 2 a 5 sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferentemente, F, tal como $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, CF_3O o $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$.

15 El término "homoquiral" se refiere a un compuesto de alta pureza enantiomérica (exceso enantiomérico mayor del 95 %). El término "homoquiral" no se define ni implica la asignación estereoquímica absoluta del compuesto al que se refiere.

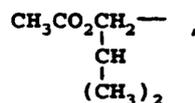
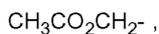
20 El término "profármaco" representa un compuesto que, tras ser administrado a un sujeto, sufre una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la invención y/o una sal y/o un solvato del mismo. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxilo pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos mediante su hidrólisis en el cuerpo para producir compuestos de fórmula (I) *per se*. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, pues la hidrólisis en muchos casos tiene lugar principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Se puede usar la administración parenteral cuando el éster *per se* es activo o en aquellos casos en los que la hidrólisis tiene lugar en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de la invención incluyen alquilbencilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, p. ej., acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcoxicarboniloxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, p. ej., metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables ampliamente conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de la penicilina y las cefalosporinas. Dichos ésteres se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en la materia.

Ejemplos de ésteres farmacológicos incluyen los siguientes grupos: (1-alcanoiloxi)alquilo tal como

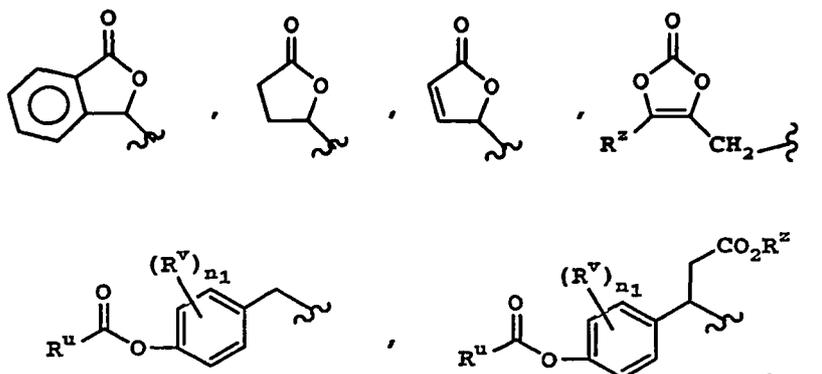


en los que R^z , R^t y R^y son H, alquilo, arilo o arilalquilo; sin embargo, R^zO no puede ser HO.

Además, ejemplos de ésteres profarmacológicos incluyen:



Otros ejemplos de ésteres profarmacológicos adecuados incluyen:



- 5 en los que R^z puede ser H, alquilo (tal como metilo o *t*-butilo), arilalquilo (tal como bencilo) o arilo (tal como fenilo); R^v es H, alquilo, halógeno o alcoxilo, R^u es alquilo, arilo, arilalquilo o alcoxilo y n_1 es 0, 1 ó 2.

Para otros ejemplos de derivados de profármacos (incluyendo los ésteres profarmacológicos), véase:

- 10 a) "Design of Prodrugs", editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y "Methods in Enzymology", Vol. 112, pp. 309–396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
 b) "A Textbook of Drug Design and Development", editado por Krosgaard–Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," por H. Bundgaard, pp. 113–191 (1991); y
 c) H. Bundgaard, "Advanced Drug Delivery Reviews", 8, 1–38 (1992).

15 El término "tautómero" se refiere a compuestos de fórmula (I) y a sus sales que pueden existir en su forma tautomérica, en la que los átomos de hidrógeno se trasponen a otras partes de las moléculas, y por consiguiente, los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas cambian de lugar. Se ha de entender que, en la invención, se incluyen todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir.

20 Las expresiones "sal" y "sales" farmacéuticamente aceptables se refieren a sales básicas formadas con bases orgánicas e inorgánicas. Dichas sales incluyen sales de amonio; sales de metales alcalinos, tales como sales litio, sodio y potasio (que son las preferidas); sales de metales alcalinotérreos, tales como sales calcio y magnesio; sales con bases orgánicas, tales como sales de tipo amina (p. ej., sal dicitclohexilamina, benzatina, *N*-metil-*D*-glucamina y hidrabamina); y sales con aminoácidos de tipo arginina, lisina y similares; y zwitteriones, las denominadas "sales internas". Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas, aunque hay otras sales que también son útiles, p. ej., en el aislamiento o la purificación del producto.

25 La expresión "sal" o "sales" farmacéuticamente aceptables también incluye sales de adición de ácido. Éstas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido hidrohálico, tal como HCl o HBr; con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están o no sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por

ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos (por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, o lisina o arginina) o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como alquilo (C₁–C₄) o ácidos arilsulfónicos que están o no sustituidos, por ejemplo, con halógeno, como por ejemplo, ácido metanosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico.

Se engloban todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, bien mezclados o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono, incluyendo uno cualquiera o los sustituyentes R. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas, o en sus mezclas. Los procedimientos de preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales iniciales. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, se pueden separar mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante cristalización cromatográfica o fraccionada.

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

15 **COMBINACIONES**

Cuando así se desea, los compuestos de la invención se pueden usar junto con uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos, tales como inmunosupresores, agentes anticancerígenos, agentes antivíricos, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, antibióticos, agentes contra la hiperproliferación vascular, agentes antidepresivos, agentes hipolipidémicos o agentes reductores de lípidos o agentes moduladores de lípidos, agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, inhibidores de la agregación plaquetaria y/o agentes antiosteoporosis, que se pueden administrar oralmente en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección.

Los inmunosupresores que se pueden emplear opcionalmente junto con los compuestos de la invención incluyen ciclosporinas, por ejemplo, ciclosporina A, micofenolato, interferón-β, desoxiespergolina, FK-506 o Ant-IL-2.

25 Los agentes anticancerígenos que se pueden emplear opcionalmente junto con los compuestos de la invención incluyen azatiprina, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, cisplatino, metotrexato, tiotepa, carboplatino y similares.

Los agentes antivíricos que se pueden emplear opcionalmente junto con los compuestos de la invención incluyen abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidancina, vidarabina y similares.

30 Los agentes antiinflamatorios que se pueden emplear opcionalmente junto con los compuestos de la invención incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), tales como ibuprofeno; inhibidores de cox-2, tales como celecoxib, rofecoxib, aspirina, naproxeno, ketoprofeno, dilofenac sódico, indometacina, piroxicam; esteroides tales como prednisona, dexametasona, hidrocortisona, diacetato de triamcinolona; compuestos de oro, tales como tiomolato sódico de oro; inhibidores del TNF-α, tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o sus derivados, infliximab (Remicade® Centocor, Inc.), CTLA-4Ig, LEA29Y; anticuerpos tales como anticuerpos contra ICAM-3, contra el receptor IL-2 (Anti-Tac), contra CD45RB, contra CD2, contra CD3 (OKT-3), contra CD4, contra CD80, contra CD86, anticuerpo monoclonal OKT3; agentes de bloqueo de la interacción entre CD40 y CD154 (a.k.a. "gp39"), tales como anticuerpos específicos de CD40 y/o CD154; proteínas de fusión tales como etanercept; proteínas de fusión creadas a partir de CD40 y/o CD154gp39 (p.ej., CD40lg y CD8gp39); inhibidores, tales como los inhibidores de la translocación nuclear, de la función NF-κB, tales como desoxiespergolina (DSG).

Los agentes antifúngicos que se pueden emplear opcionalmente junto con los compuestos de la invención incluyen fluconazol, miconazol, anfotericina B y similares.

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

45 Los agentes contra la hiperproliferación vascular que se pueden emplear opcionalmente con los compuestos de la invención incluyen metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf).

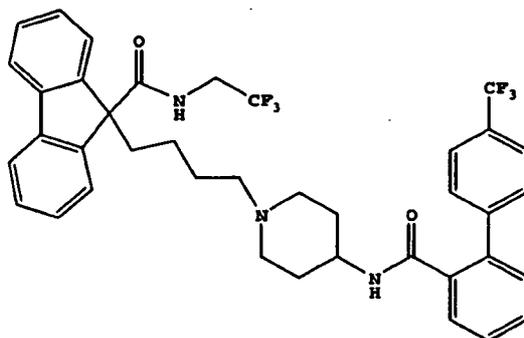
El agente hipolipidémico o los agentes reductores o moduladores de lípidos que se pueden emplear opcionalmente junto con los compuestos de la invención pueden incluir 1, 2, 3 o más inhibidores de MTP, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, derivados de ácido fíbrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores del cotransportador de Na⁺/ácido biliar ileal, suprarreguladores de la actividad del receptor del LDL, sequestrantes del ácido biliar y/o ácido nicotínico y sus derivados.

Los inhibidores de MTP empleados en la presente memoria incluyen los inhibidores de MTP revelados en la patente estadounidense n.º 5.595.872, patente estadounidense n.º 5.739.135, patente estadounidense n.º 5.712.279, patente estadounidense n.º 5.760.246, patente estadounidense n.º 5.827.875, patente estadounidense n.º 5.885.983

y la solicitud estadounidense con n.º de serie 09/175.18, presentada el 20 de octubre de 1998, ahora patente estadounidense n.º 5.962.440. Se prefieren cada uno de los inhibidores de MTP preferidos revelados en cada una de las patentes y las solicitudes anteriores.

5 Los inhibidores de MTP más preferidos para su empleo según la presente invención incluyen los inhibidores de MTP preferidos expuestos en las patentes estadounidenses n.º 5.739.135 y 5.712.279 y la patente estadounidense n.º 5.760.246.

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



10 El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la HMG CoA reductasa que incluye, pero sin limitación, mevastatina y compuestos relacionados según lo revelado en la patente estadounidense n.º 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados según lo revelado en las patentes estadounidenses n.º 4.448.784 y 4.450.171. Otros
15 inhibidores de la HMG CoA reductasa que se pueden emplear en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, fluvastatina, revelada en la patente estadounidense n.º 5.354.772, cerivastatina revelada en las patentes estadounidenses n.º 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina revelada en las patentes estadounidenses n.º 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104; itavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)) revelada en la patente estadounidense n.º 5.011.930, visastatina Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522) revelada en la patente estadounidense
20 n.º 5.260.440, y los compuestos de estatina relacionados revelados en la patente estadounidense n.º 5.753.675; análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.613.610; análogos de indeno de derivados de mevalonolactona según lo revelado en la solicitud PCT WO 86/03488; 6-[2-(pirrol-1-il-sustituido)-alquil]piran-2-onas y sus derivados según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.647.576; dicloroacetato SC-45355 de Searle (un derivado de ácido pentanodioico 3-sustituido), análogos de imidazol de mevalonolactona según lo revelado en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico según lo revelado en la patente francesa n.º 2.596.393; pirrol 2,3-disustituido, furano y derivados de tiofeno según lo revelado en la solicitud de patente europea n.º 0221025; análogos de naftilo de mevalonolactona según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.686.237; octahidronaftalenos, tales como los
25 revelados en la patente estadounidense n.º 4.499.289; análogos ceto de mevinolina (lovastatina) según lo revelado en la solicitud de patente europea n.º 0.142.146 A2, y derivados de quinolina y piridina revelados en la patente estadounidense n.º 5.506.219 y 5.691.322.

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

35 Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, α -fosfono-sulfonatos revelados en la patente estadounidense n.º 5.712.396; aquellos revelados por Biller *et al*, *J. Med. Chem.*, Vol. 31, N.º 10, pp 1869-1871 (1988), que incluyen (fosfinil-metil)fosfonatos isoprenoides, así como otros inhibidores de la escualeno sintetasa conocidos como, por ejemplo, los revelados en las patentes estadounidenses n.º 4.871.721 y 4.924.024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M. M., y Poulter, C. D., "Current Pharmaceutical Design", 2, 1-40 (1996).

40 Además, otros inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente memoria incluyen los pirofosfatos terpenoides revelados por P. Ortiz de Montellano *et al*, *J. Med. Chem.*, 1977, 20, 243-249; el análogo A de farnesil-difosfato y los análogos de presqualeno-pirofosfato (PSQ-PP) revelados por Corey y Volante, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 1291-1293 (1976); los fosfinilfosfonatos publicados por McClard, R. W. *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 5544 (1987) y los ciclopropanos publicados por Capson, T. L., PhD dissertation, Dept. Med. Chem. U of Utah, Sumario, Índice, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Resumen (junio de 1987).
45

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para su uso en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, derivados de ácido fibríco, tales como fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y

similares, probucol y compuestos relacionados según lo revelado en la patente estadounidense n.º 3.674.836, siendo los preferidos el probucol y el gemfibrozil; secuestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sefadex (Secholex®, Policexide®) y colestagel (Sankyo/Geltex), así como lipostabil (Rhône-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituida), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipestatina (THL),
 5 istigmastanilfos-forilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, CL-277,082 y CL-283,546 de American Cyanamid (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico (niacina), acipimox, acifrán, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina), tales como los revelados en la patente estadounidense n.º 4.759.923; poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e ionenos, tales como los revelados en la patente estadounidense n.º
 10 4.027.009 y otros agentes reductores del colesterol sérico.

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT tal como el revelado en "Drugs of the Future" 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi *et al*, *Atherosclerosis* (Shannon, Irel) 137(1), 77-85 (1998); "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the
 15 hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.* (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause *et al*, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., "Inflammation: Mediators Pathways" 173-98 (1995), Editorial: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential
 20 anti-atherosclerotic agents", Sliskovic *et al*, *Curr. Med. Chem.* 1(3), 204-25 (1994); "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout *et al*, *Chemtracts: Org. Chem.* 8(6), 359-62 (1995) o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

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

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la absorción del colesterol, preferentemente, ezetimibe de Schering-Plough (SCH58235) y SCH48461, así como aquéllos revelados en "Atherosclerosis" 115, 45-63 (1995) y *J. Med. Chem.* 41, 973 (1998).

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

El agente modulador de lípidos puede ser un inhibidor de una proteína de transferencia de colesteril-éster (CETP) tal como el CP 529.414 de Pfizer (WO/0038722 y EP 818448), y SC-744 y SC-795 de Pharmacia.

El inhibidor de la ATP citrato-liasa que se puede emplear en la combinación de la invención puede incluir, por ejemplo, aquéllos revelados en la patente estadounidense n.º 5.447.954.

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

Las cantidades y dosis empleadas serán las indicadas en la Guía de Consulta Farmacológica y/o en las patentes expuestas anteriormente.

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

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

45 Las dosis y las formulaciones del agente hipolipidémico serán reveladas en las diversas patentes y solicitudes descritas anteriormente.

Las dosis y las formulaciones del otro agente hipolipidémico que se vaya a emplear, cuando proceda, serán las expuestas en la última edición de la Guía de Consulta Farmacológica.

50 Para una administración oral, se puede obtener un resultado satisfactorio empleando el inhibidor de MTP en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg y, preferentemente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, de una a cuatro veces al día.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de MTP en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg y, preferentemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 400 mg, más preferentemente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 mg, de una a

cuatro veces al día.

Para la administración oral, se puede obtener un resultado satisfactorio empleando un inhibidor de la HMG CoA reductasa, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina en dosis empleadas según lo indicado en la Guía de Consulta Farmacológica, tal como en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a 2.000 mg y, preferentemente, de aproximadamente 4 a aproximadamente 200 mg.

El inhibidor de la escualeno sintetasa se puede emplear en dosis de una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2.000 mg, y preferentemente, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg.

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

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

El agente hipolipidémico también puede ser un inhibidor de la lipoxigenasa, incluyendo un inhibidor de la 15-lipoxigenasa (15-LO) tal como los derivados de bencimidazol según lo revelado en el documento WO 97/12615; los inhibidores de 15-LO según lo revelado en el documento WO 97/12613; isotiazolonas según lo revelado en el documento WO 96/38144 y los inhibidores de la 15-LO según lo revelado por Sendobry *et al* "Attenuation of dietinduced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology* 120, 1199-1206 (1997), y Cornicelli *et al*, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 5, 11-20 (1999).

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

Las composiciones descritas anteriormente se pueden administrar en las formas de dosificación descritas anteriormente en una sola dosis o en dosis divididas de una a cuatro veces al día. Puede ser aconsejable que el paciente comience con una combinación de dosis bajas y aumentar gradualmente hasta una combinación de dosis altas.

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

El otro agente antidiabético que se puede emplear opcionalmente junto con el compuesto de la invención puede ser 1, 2, 3 o más agentes antidiabéticos o agentes antihiper glucémicos, incluyendo secretores de insulina o sensibilizadores de insulina, u otros agentes antidiabéticos que tengan preferentemente un mecanismo de acción diferente del de los compuestos de la invención, que pueden incluir biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la glucosidasa, agonistas de PPAR γ , tales como tiazolidinedionas, inhibidores de α P2, inhibidores de la peptidil-peptidasa IV (DP4), inhibidores de SGLT2 y/o meglitinidas, así como insulina y/o péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1).

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

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

El otro agente antidiabético también puede ser preferentemente una sulfonilurea, tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (revelada en la patente estadounidense n.º 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otros agentes antihiper glucémicos que actúen sobre el canal dependiente de ATP de las células β , siendo las preferidas gliburida y glipizida, que se pueden administrar en las mismas formas de dosificación o en diferentes formas de dosificación orales.

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

El agente antidiabético oral también puede ser un inhibidor de la glucosidasa, tal como acarbosa (revelada en la patente estadounidense n.º 4.904.769) o miglitol (revelado en la patente estadounidense n.º 4.639.436), que se puede administrar en la misma o distintas formas de dosificación orales.

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

a aproximadamente 10:1.

Los compuestos de la invención se pueden emplear junto con un agonista de PPAR γ , tal como un agente antidiabético oral de tiazolidinodiona u otros sensibilizadores a insulina (que tenga un efecto de sensibilidad hacia la insulina en pacientes con NIDDM), tal como troglitazona (Warner-Lambert's Rezulin®, revelada en la patente estadounidense n.º 4.572.912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (revelado en la patente estadounidense n.º 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) o YM-440 (Yamanouchi), preferentemente, rosiglitazona y pioglitazona.

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

La sulfonilurea y la tiazolidinodiona en cantidades de menos de aproximadamente 150 mg de agente antidiabético oral, se pueden incorporar en un solo comprimido con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención también se pueden emplear junto con un agente antihiper glucémico, tal como insulina o con péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1), tal como la amida GLP-1(1-36), la amida GLP-1(7-36), GLP-1(7-37) (según lo revelado en la patente estadounidense n.º 5.614.492 concedida a Habener), así como AC2993 (Amylin) y LY-315902 (Lilly), que se pueden administrar mediante inyección, intranasalmente o por inhalación, o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

Cuando están presentes, la metformina, las sulfonilureas tales como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida, y los inhibidores de glucosidasa acarbosa o miglitol, o la insulina (inyectable, pulmonar, bucal u oral) se pueden emplear en formulaciones según lo descrito anteriormente, y en cantidades y dosis según lo indicado en la Guía de Consulta Farmacológica (GCF).

Cuando está presente, la metformina o una de sus sales se puede emplear en cantidades en el intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 2.000 mg al día, que se pueden administrar en una sola dosis o en dosis divididas de una a cuatro veces al día.

Cuando está presente, el agente antidiabético de tiazolidinodiona se puede emplear en cantidades en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2.000 mg al día, que se pueden administrar en una sola dosis o en dosis divididas de una a cuatro veces al día.

Cuando está presente, la insulina se puede emplear en formulaciones, cantidades y dosis según lo indicado por la Guía de Consulta Farmacológica.

Cuando están presentes, los péptidos GLP-1 se pueden administrar en formulaciones bucales orales, mediante administración nasal o parenteralmente según lo descrito en las patentes estadounidenses n.º 5.346.701 (TheraTech), 5.614.492 y 5.631.224.

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

El agente antidiabético puede ser un inhibidor SGLT2, tal como el revelado en la solicitud estadounidense n.º de serie 09/679.027, presentada el 4 de octubre de 2000, empleando las dosis expuestas en esa memoria. Se prefieren los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

El agente antidiabético puede ser un inhibidor α P2, tal como el revelado en la solicitud estadounidense n.º de serie 09/391.053, presentada el 7 de septiembre de 1999 y en la solicitud estadounidense n.º de serie 09/519.079, presentada el 6 de marzo de 2000 empleando las dosis expuestas en la presente memoria. Se prefieren los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

El agente antidiabético puede ser un inhibidor de DP4 tal como el revelado en la solicitud estadounidense n.º de serie 091788.173, presentada el 16 de febrero de 2001, WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) (preferido) según lo revelado por Hughes *et al*, *Biochemistry*, 38(36), 11597-11603, (1999), TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (revelado por Yamada *et al*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 8 1537-1540 (1998), 2-cianopirroliduros y 4-cianopirroliduros según lo revelado por Ashworth *et al*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, Vol. 6, N.º 22, pp 1163-1166 y 2745-2748 (1996), empleando las dosis expuestas en las referencias anteriores.

La meglitinida que se puede emplear opcionalmente junto con el compuesto de la invención puede ser repaglinida, nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei), prefiriéndose la repaglinida.

5 El compuesto de la invención se empleará en una proporción en peso con respecto a la meglitinida, el agonista de PPAR γ , el agonista dual de PPAR α/γ , el inhibidor de α P2, el inhibidor de DP4 o el inhibidor de SGLT2 en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10:1.

10 El otro tipo de agente terapéutico que se puede emplear opcionalmente con un compuesto de la invención puede ser 1, 2, 3 o más de un agente antiobesidad, incluyendo un agonista beta3 adrenérgico, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la reabsorción de la serotonina (y la dopamina), un inhibidor de α P2, un agonista del receptor tiroideo y/o un agente anorexigénico.

El agonista beta 3 adrenérgico que se puede emplear opcionalmente junto con un compuesto de la invención puede ser AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) o CP331648 (Pfizer) y otros agonistas beta 3 conocidos según lo revelado en las patentes estadounidenses n.º 5.541.204; 5.770.615; 5.491.134; 5.776.983 y 5.488.064, siendo los preferidos AJ9677, L750,355 y CP331648.

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

El inhibidor de la reabsorción de la serotonina (y la dopamina) que se puede emplear opcionalmente junto con un compuesto de la invención puede ser la sibutramina, el topiramato (Johnson & Johnson) o axocina (Regeneron), siendo los preferidos la sibutramina y el topiramato.

20 El agonista del receptor tiroideo que se puede emplear opcionalmente junto con un compuesto de la invención puede ser un ligando del receptor tiroideo según lo revelado en el documento WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio), WO2000039077 (KaroBio, particularmente en el documento prioritario GB98/28442) y en la solicitud provisional estadounidense 60/183.223, presentada el 17 de febrero de 2000, siendo los preferidos los compuestos de las solicitudes de KaroBio y la anterior solicitud provisional estadounidense.

25 El agente anorexigénico que se puede emplear opcionalmente junto con un compuesto de la invención puede ser la dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, siendo la preferida la dexamfetamina.

Los diversos agentes antiobesidad descritos anteriormente se pueden emplear en la misma forma de dosificación con el compuesto de la invención o en formas de dosificación diferentes, en dosis y pautas de dosificación según lo conocido en general en la técnica o en la GCF.

30 Los agentes antihipertensivos que se pueden emplear junto con el compuesto de la invención incluyen inhibidores ACE, antagonistas del receptor de la angiotensina II, inhibidores NEP/ACE, así como bloqueadores del canal del calcio, bloqueadores β -adrenérgicos y otros tipos de agentes antihipertensivos, incluyendo diuréticos.

35 El inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina que se puede emplear en la presente memoria incluye aquéllos que contienen un resto mercapto (-S-), tales como derivados de prolina sustituidos, tales como cualquiera de los revelados en la patente estadounidense n.º 4.046.889, concedida a Ondetti *et al* que se menciona anteriormente, siendo preferido el captopril, es decir, 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina; y derivados de mercaptoacilo de prolinas sustituidas tales como cualquiera de los revelados en la patente estadounidense n.º 4.316.906, siendo el zofenopril el preferido.

40 Otros ejemplos de inhibidores de ACE que contienen mercapto que se pueden emplear en la presente memoria incluyen rentiapril (fentiapril, Santen) revelado en *Clin. Exp. Pharmacol, Physiol.* 10:131 (1983); así como pivopril y YS980.

45 Otros ejemplos de inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina que se pueden emplear en la presente memoria incluyen cualquiera de los revelados en la patente estadounidense n.º 4.374.829 anteriormente mencionada, prefiriéndose la N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)-L-alanil-L-prolina, es decir, el enalapril; cualquiera de los amino o iminoácidos o sales fosfonato-sustituidos revelados en la patente estadounidense n.º 4.452.790, prefiriéndose la (S)-1-[6-amino-2-[[hidroxi-(4-fenilbutil)fosfinil]oxi]-1-oxohexil]-L-prolina o (ceronapril); fosfinilalcanoil-prolinas reveladas en la patente estadounidense n.º 4.168.267 mencionada anteriormente, prefiriéndose el fosinopril; cualquiera de las prolinas fosfinilalcanoil-sustituidas reveladas en la patente estadounidense n.º 4.337.201, y los fosfonamidatos revelados en la patente estadounidense n.º 4.432.971 anteriormente descrita.

50 Otros ejemplos de inhibidores de ACE que se pueden emplear en la presente memoria incluyen BRL 36,378 de Beecham según lo revelado en las solicitudes de patentes europeas n.º 80822 y 60668; MC-838 de Chugai revelado en C.A.102:72588v y *Jap. J. Pharmacol.* 40:373 (1986); CGS 14824 de Ciba-Geigy (HCl de ácido 3-[(1-etoxicarbonil-3-fenil-(1S)-propil]amino)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1-(3S)-benzazepin-1-acético) revelado en la patente británica n.º 2103614 y CGS16,617 (ácido 3(S)-[[[(1S)-5-amino-1-carboxipentil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-etanoico) revelado en la patente estadounidense n.º 4.473.575; cetapril (alacepril, Dainippon) revelado en
55 *Eur. Therap. Res.* 39:671 (1986); 40:543 (1986); ramipril (Hoechst) revelado en la patente europea n.º 79-022 y *Curr.*

Ther. Res. 40:74 (1986); Ru 44570 (Hoechst) revelado en *Arzneimittelforschung* 34:1254 (1985); cilazapril (Hoffman-LaRoche) revelado en *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 9:39 (1987); R 31-2201 (Hoffman-LaRoche) revelado en *FEBS Lett.* 165:201 (1984); lisinopril (Merck), indalapril (delapril) revelado en la patente estadounidense n.º 4.385.051; indolapril (Schering) revelado en *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5:643, 655 (1983), espirapril (Schering) revelado en *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 59 (Supp. 5):173 (1986); perindopril (Servier) revelado en *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 31:519 (1987); quinapril (Warner-Lambert) revelado en la patente estadounidense n.º 4.344.949 y CI925 (Warner-Lambert) (HCl de ácido [3S-[2[R*(*)R*(*)]3R*(*)]-2-[2-[[1-(etoxi-carbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-3-isoquinolin-carboxílico) revelado en *Pharmacologist* 26:243, 266 (1984), WY-44221 (Wyeth) revelado en *J. Med. Chem.* 26:394 (1983).

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

También se pueden emplear inhibidores de NEP/ACE en la presente memoria, pues poseen actividad inhibidora de la endopeptidasa neutra (NEP) y actividad inhibidora de la enzima convertora de la angiotensina (ACE). Los ejemplos de inhibidores NEP/ACE adecuados para su uso en la presente memoria incluyen los revelados en las patentes estadounidenses n.º 5.362.727; 5.366.973; 5.225.401; 4.722.810; 5.223.516; 4.749.688; patente estadounidense n.º 5.552.397; patente estadounidense n.º 5.504.080; patente estadounidense n.º 5.612.359; patente estadounidense n.º 5.525.723; solicitud de patente europea n.º 0599.444; 0481.522; 0599.444; 0595.610; solicitud de patente europea 0534363A2; 534.396 y 534.492, y solicitud de patente europea 0629627A2.

15 Se prefieren los inhibidores de NEP/ACE y las dosis de los mismos que se designan como preferidos en las anteriores patentes y solicitudes cuyas patentes estadounidenses están incorporadas en la presente memoria por referencia; los más preferidos son omapatrilat, BMS 189,921 (ácido [S-(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepin-1-acético (gemopatrilat)) y CGS 30440.

20 El antagonista del receptor de la angiotensina II (también denominado en la presente memoria antagonista de la angiotensina II o antagonista de AII) adecuado para su uso en la presente memoria incluye, pero sin limitación, irbesartán, losartán, valsartán, candesartán, telmisartán, tasosartán o eprosartán, prefiriéndose irbesartán, losartán o valsartán.

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

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

35 Cuando se vaya a administrar un fármaco intravenosamente, será formulado en vehículos convencionales, tales como agua destilada, solución salina, solución de Ringer u otros vehículos convencionales.

Se apreciará que las dosis preferidas de inhibidor de ACE y de antagonista de AII, así como de otros antihipertensivos revelados en la presente memoria serán como se establece en la última edición de la Guía de Consulta Farmacológica (GCF).

40 Otros ejemplos de agentes antihipertensivos preferidos adecuados para su uso en la presente memoria incluyen omapatrilat (Vanlev®), besilato de amlodipina (Norvasc®), HCl del prazosín (Minipress®), verapamil, nifedipina, nadolol, diltiazem, felodipina, nisoldipina, isradipina, nicardipina, atenolol, carvedilol, sotalol, terazosín, doxazosín, propranolol y HCl de la clonidina (Catapres®).

Diuréticos que se pueden emplear junto con los compuestos de la invención incluyen hidroclorotiazida, torasemida, furosemida, espironolactono e indapamida.

45 Agentes antiplaquetarios que se pueden emplear junto con los compuestos de la invención incluyen aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, abciximab, tirofiban, eptifibatida, anagrelida e ifetrobán, siendo el clopidogrel y la aspirina los preferidos.

Los fármacos antiplaquetarios se pueden emplear en las cantidades indicadas en la GCF. El ifetrobán se puede emplear en las cantidades establecidas en la patente estadounidense n.º 5.100.889.

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

Las dosis empleadas para los fármacos anteriores serán las expuestas en la Guía de Consulta Farmacológica.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

La composición farmacéutica de la invención incluye un soporte, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptable que se pueda administrar a un sujeto, junto con un compuesto de la presente invención, y que no destruya su actividad farmacológica. Los soportes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitaciones, los siguientes: intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes ("SEDDS"), tales como d(-tocoferol polietilenglicol-1000 succinato), tensioactivos usados en formas de administración farmacéuticas, tales como Tweens u otras matrices poliméricas de administración similares, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tamponadoras, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina. También se pueden usar ciclodextrinas, tales como α -, β - y γ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados, tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxiopropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para aumentar la administración de los moduladores de la presente invención.

Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos según lo descrito más adelante, y se pueden formular, por ejemplo, mediante el empleo de vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como con aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) según técnicas tales como las ampliamente conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante procedimientos adecuados, por ejemplo, oralmente, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como mediante técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intrasternal (p.ej., soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); nasalmente, tal como mediante pulverizado para inhalación; tópicamente, en forma de crema o pomada; o rectalmente, tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, en forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se puede realizar mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que incluyan los compuestos de la invención o, particularmente, en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de liposomas.

Composiciones a modo de ejemplo para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir carga; ácido alginico o alginato sódico como agente de suspensión; metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes aromatizantes, tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, modificadores de la viscosidad, desintegrantes, diluyentes y lubricantes, tales como los conocidos en la técnica. Los presentes compuestos también se pueden administrar a través de la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, los comprimidos extra-comprimidos o los comprimidos liofilizados son ejemplos de formas que se pueden usar. Las composiciones a modo de ejemplo incluyen aquellas que formulan el/los compuesto/s de la invención con diluyentes de disolución rápida, tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular, tales como celulosas (Avicel) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión mucosa, tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (p.ej., Gantrez) y agentes para controlar la liberación, tales como copolímero poliacrílico (p. ej., Carbopol 934). También se pueden añadir lubricantes, deslizantes, aromatizantes, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Composiciones a modo de ejemplo para una administración por inhalación o aerosol nasal incluyen soluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes, tales como los conocidos en la técnica.

Composiciones a modo de ejemplo para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico. El término "parenteral", como se usa en la presente memoria, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

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

- 5 Composiciones a modo de ejemplo para la administración tópica incluyen un vehículo tópico, tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

Cualquier experto en la técnica puede determinar la cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, e incluye cantidades de dosificación a modo de ejemplo para un ser humano adulto de aproximadamente 0,1 a 500 mg/kg de peso corporal de compuesto activo al día, o entre 5 y 2.000 mg al día, que se pueden administrar en una sola dosis o en forma de dosis divididas individuales, tales como de 1 a 5 veces al día. Se entenderá que es posible variar el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular, y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica, la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección en particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, lo más preferentemente, especies de mamíferos, tales como seres humanos y animales domésticos, tales como perros, gatos y similares.

Una cápsula típica para la administración oral contiene compuestos de la invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). Se pasa la mezcla a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina n.º 1.

20 Una preparación inyectable típica se produce colocando en condiciones asépticas 250 mg de compuestos de la invención en un vial, liofilizándolo en condiciones asépticas y sellándolo. Para su uso, se mezcla el contenido del vial con 2 ml de solución salina fisiológica para producir una preparación inyectable.

Los compuestos de la invención son moduladores del receptor de glucocorticoides como se muestra bien por su capacidad para unirse a receptores de glucocorticoides en los ensayos de unión a GR o por su capacidad para inhibir la actividad de AP-1 como se indica en los ensayos de transrepresión celular, produciendo una transactivación de nula a mínima según se indica en los ensayos de transrepresión celular

Los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos descritos en los ejemplos de la misma, han sido analizados en al menos uno de los ensayos descritos a continuación, y tienen actividad inhibidora del receptor de glucocorticoides (GR)/dexametasona (Dex) (>25 % a 10µM, preferentemente >95 % a 10µM) y/o actividad inhibidora de AP-1 (CE₅₀ de menos de 15µM).

30 En la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto a la presente con n.º de serie 10/621.807, presentada el 18 de julio de 2002, se describen ensayos idénticos y/o similares.

Ensayo de unión al GR (Dex)

Para medir la unión de los compuestos al sitio I del receptor de glucocorticoides, se usó un kit comercialmente disponible (kit de ensayo de competidores con el receptor de glucocorticoides, Panvera Co., Madison, WI). En síntesis, se mezcló un lisado celular que contenía receptor de glucocorticoides de longitud completa humano expresado recombinantemente con un glucocorticoide marcado con fluorescencia (ITCF-dexametasona 4nM) más o menos la molécula de ensayo. Tras una hora a temperatura ambiente, se midió la polarización de la fluorescencia (PF) de las muestras. La PF de una mezcla de receptor, sonda fluorescente (i.e., ITCF-dexametasona) y dexametasona 1mM representaba la fluorescencia de fondo o el 100 % de la inhibición, mientras que la PF de la mezcla sin dexametasona se tomó como la unión del 100 %. Entonces se comparó el porcentaje de inhibición de las moléculas de ensayo con el de la muestra con dexametasona 1mM y se expresó como el % relativo de la actividad de unión siendo la dexametasona el 100 % y la ausencia de inhibición el 0 %. Las moléculas de ensayo se analizaron en el intervalo de concentración de 0,1nM a 40µM.

Los ensayos de unión al sitio I para cualquier NHR (receptor de hormona nuclear) se realizan de manera similar a la anterior. Como fuente del NHR, se usan un lisado celular apropiado o el NHR purificado. La sonda fluorescente y el competidor sin marcar son apropiados para el NHR específico, i.e., son ligandos del NHR específico.

Análisis de transrepresión celular

Para medir la capacidad de las moléculas de ensayo para inhibir la actividad transcripcional inducida por AP-1, se usó una célula A549 que fue transfectada establemente con un plásmido que contenía 7 sitios de unión a ADN de AP-1 (plásmido pAP-1-Luc, Stratagene Co. La Jolla, CA) seguido por el gen de la luciferasa. Se activaron las células con 10 ng/ml de ácido forbol-mirístico (PMA) más o menos las moléculas de ensayo durante 7 horas. Tras 7 horas, se añadió un reactivo de luciferasa para medir la actividad enzimática de la luciferasa en la célula. Tras una incubación de 10 minutos del reactivo de luciferasa con células, se midió la luminiscencia en un contador de luminiscencia TopCount. Se calculó la represión de la actividad de AP-1 como el porcentaje de disminución de la señal inducida sólo por PMA. Las moléculas de ensayo se analizaron en el intervalo de concentración de 0,1nM a 40µM. Las CE₅₀ se determinaron usando procedimientos de ajuste a una curva patrón, tales como el ajuste Excel (Microsoft Co.). La CE₅₀ es la concentración de molécula de ensayo a la que hay una represión del 50 % de la inhibición máxima de la transcripción, i.e., una reducción

del 50 % de la actividad AP-1.

También se pueden usar otros indicadores y líneas celulares en un ensayo de transrepresión celular. Se realiza un ensayo similar en el que se mide la actividad NF-κB. Se usa un plásmido que contiene sitios de unión a ADN de NF-κB, tal como pNF-κB-Luc (Stratagene, LaJolla CA) y PMA, o se usa otro estímulo, tal como TNF-α o lipopolisacárido, para activar la ruta de NF-κB. Se pueden usar ensayos de NF-κB similares a los descritos en Yamamoto K., *et al.*, *J Biol Chem Dec* 29; 270(52):31315-20 (1995).

Los ensayos de transrepresión celular anteriormente descritos se pueden usar para medir la transrepresión producida por cualquier NHR. Cualquier experto en la técnica entenderá que los ensayos pueden requerir la adición de componentes, tales como un estímulo (p.ej., PMA, lipopolisacárido, TNF-α, etc.) que produzca la transcripción mediada por AP-1 o NF-κB. Además, se puede medir la transrepresión mediada por AR mediante el ensayo descrito en Palvimo JJ, *et al.* *J Biol Chem Sep* 27;271 (39):24151-6 (1996), así como la transrepresión mediada por PR mediante el ensayo descrito en Kalkhoven E., *et al.* *J Biol Chem Mar* 15; 271(11):6217-24 (1996).

PREPARACIONES

Las preparaciones expuestas a continuación son para la síntesis de los reactivos que no se adquirieron comercialmente y se emplearon para la preparación de los compuestos de la invención. Todas las estructuras químicas de las tablas y los esquemas son racémicas a no ser que se especifique lo contrario.

La cromatografía en fase líquida de alta resolución ("CLAR") preparativa en fase inversa se realizó con cromatografos líquidos Shimadzu 8A usando columnas YMC S5 ODS (20 x 100, 20 x 250 ó 30 x 250 milímetros ("mm")). El gradiente de elución se realizó con mezclas de metanol ("MeOH")/agua en presencia de ácido trifluoroacético al 0,1 % ("TFA").

Procedimiento de la CLAR analítica empleado en la caracterización de los ejemplos

La CLAR analítica se realizó en cromatógrafos líquidos Shimadzu LC10AS usando el siguiente procedimiento: Gradiente lineal de disolvente B del 0 al 100 % durante 4 minutos ("min"), manteniendo 1 minuto ("min") B al 100 %.

Visualización ultravioleta ("UV") a 220 nanómetros ("nm").

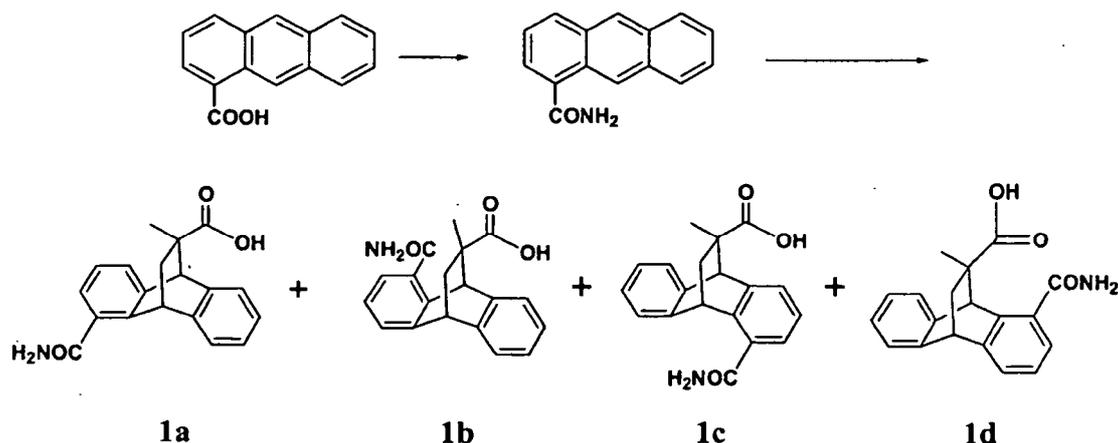
Columna: YMC S5 ODS Ballistic 4,6 x 50 mm

Caudal: 4 mililitros ("ml")/min

Disolvente A: ácido fosfórico al 0,2 %, agua al 90 %, metanol al 10 %.

Disolvente B: ácido fosfórico al 0,2 %, metanol al 90 %, agua al 10 %.

PREPARACIÓN 1



Etapa 1

A una solución de ácido antraceno-1-carboxílico (2,5 g, 11,26 mmol) en THF (30 ml) se añadió DMF (1,75 ml, 22,52 mmol). Se enfrió la solución hasta 0 °C y se añadió dicloruro de oxalilo (2M en CH₂Cl₂, 22,5 ml, 45 mmol) en gotas. Se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se añadió con una cánula a una solución de hidróxido de amonio concentrado (25 ml) en un matraz de tres bocas enfriado a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se filtró el precipitado de color blanco y se lavó con agua para dar amida de ácido antraceno-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (2,58 g, rendimiento del 100 %). CL/EM (*m/z* 222,15 (M+H)⁺); CLAR (Columna: Shimadzu VP-ODS, C-18 Ballistic; CH₃OH ac. al 10-90 %/H₃PO₄ al 0,1 %, a no ser que se indique lo contrario, esto se aplicará a los compuestos que aparezcan en lo sucesivo); t.r.: 2,872 min.

Etapla 2

5 Se cargó un tubo cerrado herméticamente de 75 ml con amida de ácido antraceno-1-carboxílico (2,345 g, 10,26 mmol), hidroquinona (0,113 g, 1,03 mmol), ácido metacrílico (2,6 ml, 30,78 mmol) en una solución de tolueno (30 ml) y nitrobenceno (3 ml). Se calentó la reacción hasta 155 °C durante 24 horas. Se enfrió, se filtró y se purificó la reacción mediante la CLAR preparativa (columna: YMC, C-18 Ballistic, 30 x 100 mm; CH₃OH ac. al 10-90 %/TFA al 0,1 %; caudal: 25 ml/min; longitud de onda de detección: 220 nm, a no ser que se indique lo contrario, esto se aplicará a los compuestos que aparezcan en lo sucesivo) para producir los 4 regioisómeros 1a, 1b, 1c y 1d. La regioquímica para 1b, 1c y 1d se comprobó mediante análisis de rayos X.

Isómero **1a**, sólido blanco (403,4 mg, rendimiento del 12,8 %). CL/EM (m/z 306,3 (M-H)⁺); CLAR; t.r.: 2,354 min.

10 Isómero **1b**, sólido blanco (285 mg, rendimiento del 9,1 %). CL/EM (m/z 306,3 (M-H)⁺); CLAR; t.r.: 2,527 min.

Isómero **1c**, sólido blanco (610 mg, rendimiento del 19,4 %). CL/EM (m/z 306,3 (M-H)⁺); CLAR; t.r.: 2,813 min.

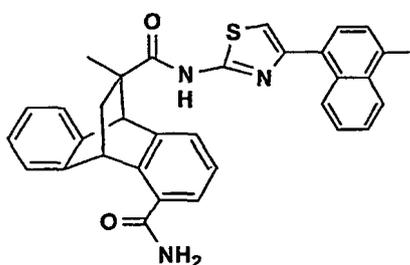
Isómero **1d**, sólido blanco (310,7 mg, 10 %). CL/EM (m/z 306,3 (M-H)⁺); CLAR; t.r.: 2,920 min.

PREPARACIÓN 2

15 Se resolvió el producto de la Preparación 1, 1c (180 mg) en sus correspondientes enantiómeros, 1c-(R) y 1c-(S) mediante CLAR quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak®-AD, 2 x 50 cm; Fase móvil: CO₂/metanol/ácido trifluoroacético: 80/20/0,1 (vol/vol/vol). Temperatura: ambiente. Caudal: 60 ml/min. Detección: UV (220 nm). Tiempos de retención para el último enantiómero eluyente **2a** (81 mg): 5,59 min; enantiómero eluyente lento **2b** (81 mg): 7,70 min. Condiciones de la CLAR analítica. Columna: Chiralpak®-AD, 4,6 x 250 mm. Fase móvil: CO₂/metanol/ácido trifluoroacético: 80/20/0,1 (vol/vol/vol). Temperatura: ambiente. Caudal: 1,5 ml/min. Detección: UV (250 nm). Tiempos de retención: **2a**: 4,50 min; **2b**: 6,11 min.

Ejemplos

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

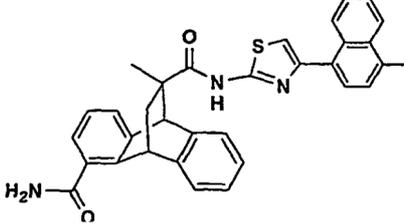
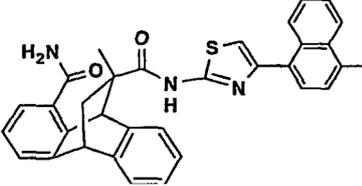
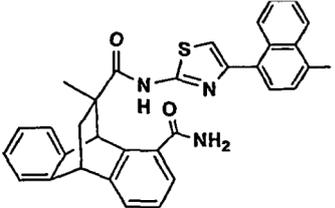
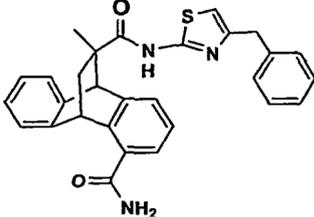
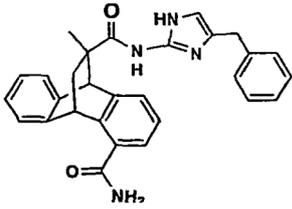
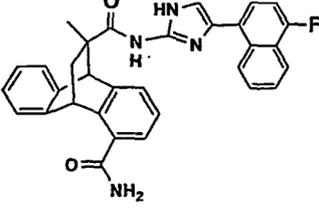
Ejemplo 1

25 A una solución del ácido de la Preparación 1c (23 mg, 0,075 mmol) en CH₃CN (1,5 ml) se añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) (26,2 mg, 0,136 mmol) y 1-hidroxi-7-benzotriazol (HOBt) (18,5 mg, 0,136 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadieron a la solución 4-(4-metil-naftalen-1-il)-tiazol-2-ilamina (44 mg, 0,18 mmol) y diisopropiletilamina (59 mg, 0,084 ml, 0,22 mmol). Se calentó la reacción hasta 90 °C durante 18 horas. Se filtró, se concentró y se purificó la reacción mediante la CLAR preparativa, dando el compuesto del título del Ejemplo 1 (13,3 mg, rendimiento del 34 %). CL/EM m/z 530,19 (M+H)⁺; t.r. de CLAR: 4,00 min.

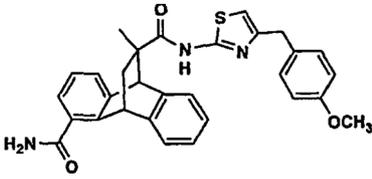
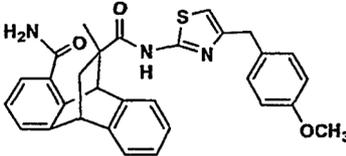
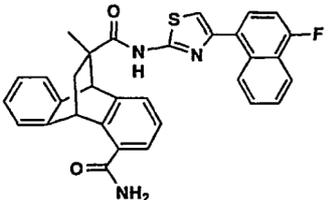
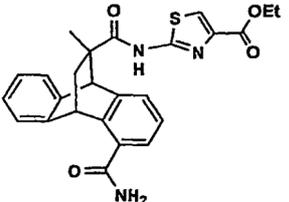
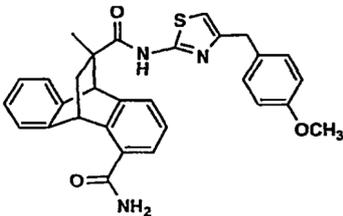
Ejemplos 2 a 14

De una manera similar al Ejemplo 1, se prepararon los Ejemplos **2-14** mediante las reacciones de acoplamiento de los ácidos de la Preparación 1a a 1d y las aminas apropiadas.

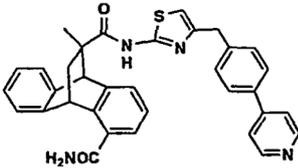
35 (Los compuestos son racémicos a no ser que se indique lo contrario).

| Ejemplo n.º | Estructura | t.r. de la CLAR: minuto | EM [<i>m/z</i> (M+H)] |
|-------------|---|----------------------------|------------------------|
| 2 |  | 4,02 | 530,23 |
| 3 |  | 4,08 | 530,36 |
| 4 |  | 4,12 | 530,25 |
| 5 |  | 3,67 | 480,18 |
| 6 |  | 2,50 | 463,25 |
| 7 |  | 2,97 | 517,18 |

(Continuación)

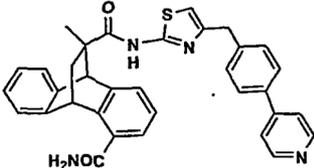
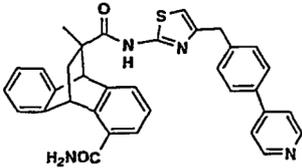
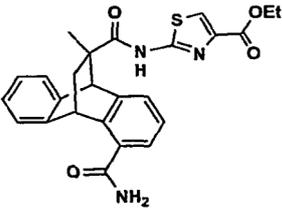
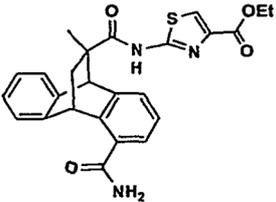
| Ejemplo n.º | Estructura | t.r. de la CLAR: minuto | EM [<i>m/z</i> (M+H)] |
|-------------|---|----------------------------|------------------------|
| 8 |  | 3,61 | 510,18 |
| 9 |  | 3,81 | 510,06 |
| 10 |  | 3,72 | 510,13 |
| 11 |  | 4,05 | 534,15 |
| 12 |  | 3,39 | 462,21 |
| 13 |  | 3,62 | 510,19 |

(Continuación)

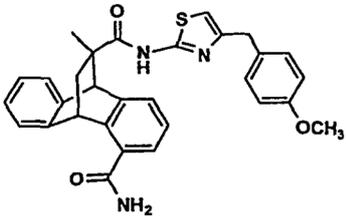
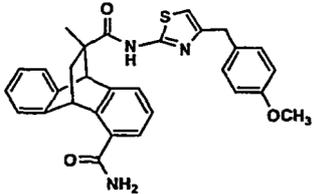
| Ejemplo n.º | Estructura | t.r. de la CLAR: minuto | EM [<i>m/z</i> (M+H)] |
|-------------|---|----------------------------|------------------------|
| 14 |  | 2,89 | 557,24 |

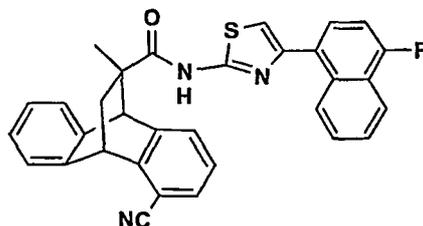
Ejemplos 15 a 20

5 De una manera similar al Ejemplo 1, se prepararon los Ejemplos **15-20** mediante las reacciones de acoplamiento de los ácidos quirales de la Preparación 2^a y 2b con las aminas apropiadas respectivamente.

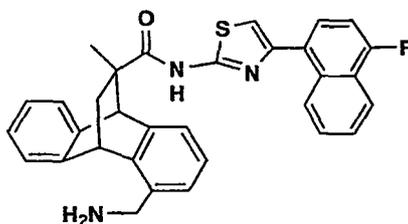
| Ejemplo n.º | Estructura | t.r. de CLAR: minuto | EM [<i>m/z</i> (M+H)] |
|-------------|---|-------------------------|------------------------|
| 15 |  Enantiómero 1 | 2,71 | 557,22 |
| 16 |  Enantiómero 2 | 2,71 | 557,22 |
| 17 |  Enantiómero 1 | 3,39 | 462,15 |
| 18 |  Enantiómero 2 | 3,40 | 462,14 |

(Continuación)

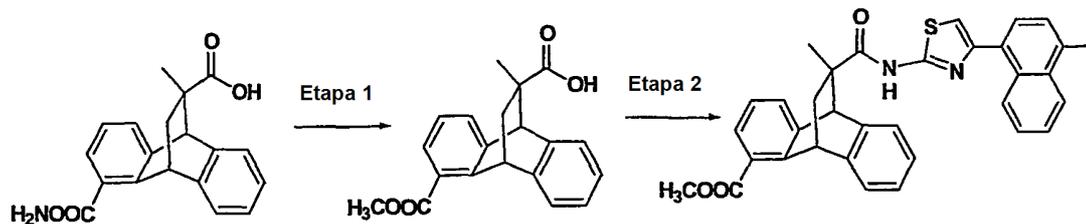
| Ejemplo n.º | Estructura | t.r. de CLAR: minuto | EM [<i>m/z</i> (M+H)] |
|-------------|---|-------------------------|------------------------|
| 19 |  <p>Enantiómero 1</p> | 3,68 | 510,23 |
| 20 |  <p>Enantiómero 2</p> | 3,69 | 510,24 |

Ejemplo 21

- 5 A una solución del compuesto del título del Ejemplo 11 (30 mg, 0,0567 mmol) en 1,5 ml de DMF se añadió cloruro cianúrico (20,7 ml, 0,113 mmol) a 0 °C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Se purificó el producto en bruto diluido con metanol al 10 % en agua mediante CLAR prep, dando el compuesto del título del Ejemplo 21 en forma de un sólido de color blanco (24,5 mg, rendimiento del 84 %). CL/EM *m/z* 516,16 (M+H)⁺; t.r. de CLAR: 4,33 min.

10 **Ejemplo 22**

- 15 A una solución del compuesto del título del Ejemplo 21 (19,5 mg, 0,038 mmol) en 1,5 ml de THF se añadió hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄, 1M en THF, 0,075 ml, 0,075 mmol) a 0 °C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron otros 0,2 ml de solución de THF y LiAlH₄. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se interrumpió la reacción con agua, se filtró y se purificó mediante CLAR prep, dando el compuesto del título (sal TFA) del Ejemplo 22 en forma de un sólido de color blanco (5 mg, rendimiento del 25 %). CL/EM (*m/z* 520,18 (M+H)⁺); t.r. de CLAR: 3,48 min.

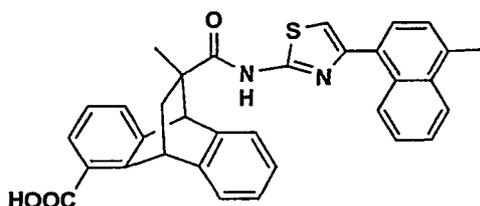
Ejemplo 23**Ejemplo 23**

Etapa 1 (Referencia: *Tet. Lett.* 1977, 38, 2367).

5 A una solución del compuesto de la Preparación 1a (31 mg, 0,1 mmol) en 2 ml de metanol se añadió *N,N*-dimetilformamida-dimetil-acetal (DMF-DMA, 0,040 ml, 0,3 mmol). Se agitó la reacción a 60 °C durante 6 horas y a 80 °C durante una noche. Se añadió metóxido sódico (10,8 mg, 0,2 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 80 °C durante 2 horas. Se filtró y se purificó mediante CLAR prep el producto en bruto, dando el ácido de éster (19 mg, rendimiento del 59 %). CL/EM (m/z 359,24 (M+H)⁺); t.r. de CLAR: 3,792 min.

10 Etapa 2

De una manera similar a la del Ejemplo 1, la reacción de acoplamiento del ácido de la Etapa 1 del Ejemplo 23 (18,7 mg, 0,058 mmol) y 4-(4-metil-naftalen-1-il)-tiazol-2-ilamina (28 mg, 0,116 mmol) proporcionó el compuesto del título del Ejemplo 23 en forma de un sólido de color blanco (13,8 mg, rendimiento del 44 %). CL/EM (m/z 545,19 (M+H)⁺); t.r. de CLAR: 4,46 min.

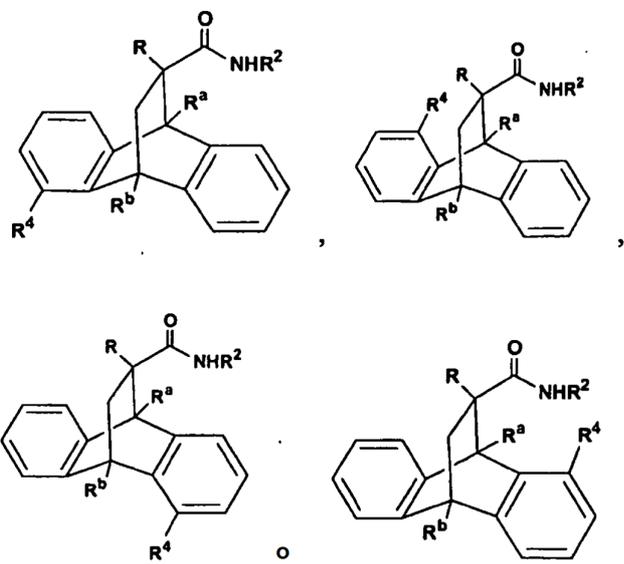
15 Ejemplo 24

20 A una solución del compuesto del título del Ejemplo 23 (11,8 mg, 0,217 mmol) en THF (1 ml) se añadieron una solución de KOH al 40 % en agua y 1 ml de etanol. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtró el producto en bruto y se purificó mediante CLAR prep., dando el compuesto del título del Ejemplo 24 en forma de un sólido de color blanco (10,8 mg, rendimiento del 100 %). CL/EM m/z 531,22 (M+H)⁺; t.r. de CLAR: 4,26 min.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:

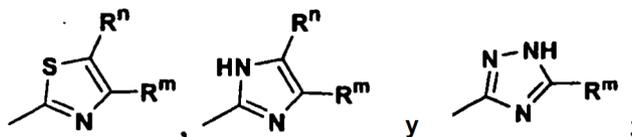
(i)



5 (ii) o uno de sus estereoisómeros de (i) o uno de sus tautómeros de (i) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de (i), en la que:

R es hidrógeno, NHR^6 , hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, ariloxialquilo o hidroxiarilo;

10 R^2 se selecciona entre:



R^4 se selecciona entre ciano, nitro, CH_2NH_2 , CHO, COOH, CO_2 alquilo, OCOR^e , OCO_tR^f , CONR^eR^f y $\text{NR}^g\text{-CO}_t\text{R}^i$; R^6 es hidrógeno, $\text{S(O)}_t\text{R}^h$ o $\text{C(O)}_t\text{R}^h$;

R^a y R^b son independientemente hidrógeno, metilo, bromo, cloro, nitro o ciano;

15 R^e y R^f se seleccionan independientemente en cada aparición entre hidrógeno, arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, amino, amino sustituido, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo, con la condición de que R^e y R^f no sean ambos alcoxilo o amino;

20 o R^e y R^f , en cada aparición, se pueden tomar junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heteroarilo o cicloheteroalquilo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos que pueden ser N, O o S;

R^g , R^h y R^i se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, amino, amino sustituido, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, y cicloalquilo y cicloalquilalquilo;

25 R^m se selecciona entre hidrógeno, CO_2 alquilo, naftilo, quinolinilo o $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)\text{-T}$, en el que el grupo naftilo o quinolinilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con perfluoro, ciano, nitro y halógeno;

R^n es hidrógeno, bromo o cloro;

30 T es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo en el que cada anillo está sustituido con 0-4 R^9 y 0-1 R^{10} ;

R^7 y R^8 son independientemente en cada aparición hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, ciano, nitro, NR^eR^f o CHO;

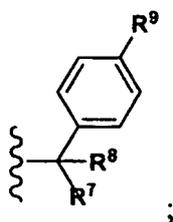
o R^7 y R^8 se combinan para formar $=\text{O}$ o un enlace doble, estando el enlace doble sustituido con hidrógeno, arilo,

alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, amino, amino sustituido, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

- 5 R^9 y R^{10} son, independientemente en cada aparición, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, ciano, heteroarilaminocarboilo, cicloheteroalquilcarbonilo, cianoalquilo, alquilaminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxiarilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, nitro, oxo, NR^eR^f ; CHO, CO_2 alquilo, $CONR^eR^f$, $CH_2NR^eR^f$, CO_2H , CH_2OH , $CH_2NHC(O)R^e$, $NHCOR^i$, $NHCONR^eR^f$, $NHSO_pR^i$, $-SO_2NR^eR^f$, $NR^gSO_2NR^eR^f$ o $NR^gSO_pR^i$; o R^9 y R^{10} ubicados en átomos adyacentes se pueden tomar juntos para formar un anillo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; y
- 10 t es 1 ó 2.

2. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 1, o uno de sus estereoisómeros o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

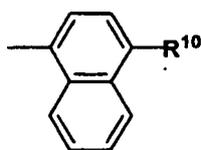
- 15 R^n es H;
 R^m es



R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, halógeno o hidroxilo; o R^7 y R^8 se combinan para formar =O; y R^9 es alcoxilo C_{1-4} ; halógeno, pirimidina, isoxazol, pirazol o piridina, en el que los grupos alcoxilo C_{1-4} , halógeno, pirimidina, isoxazol, pirazol o piridina están sustituidos con hidrógeno, morfolinilo, alcoxilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} .

20 3. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 1, o uno de sus estereoisómeros o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

- R^n es H;
 R^m es

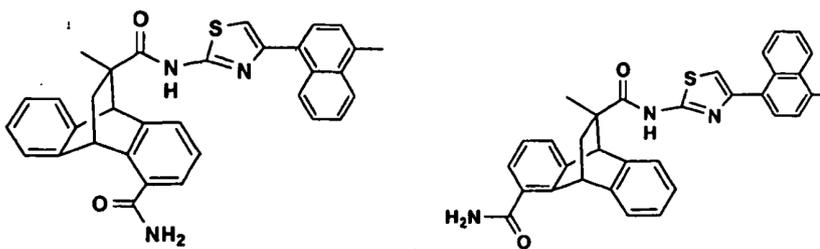


25 o CO_2 alquilo C_{1-4} ; y R^{10} se selecciona entre metilo, CF_3 , flúor, cloro y bromo.

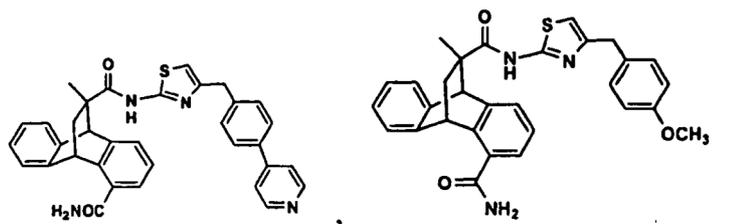
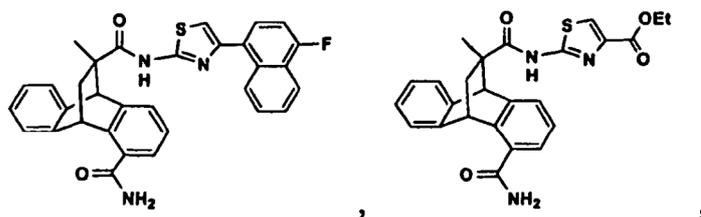
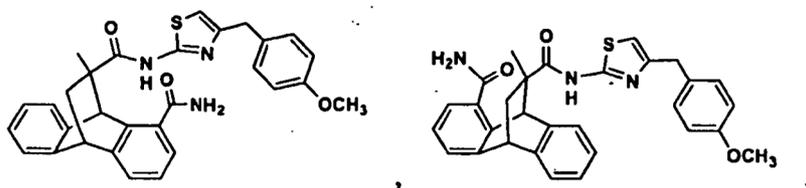
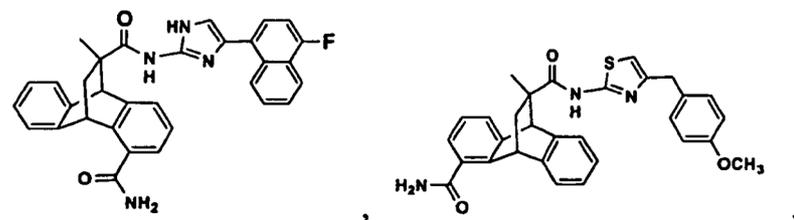
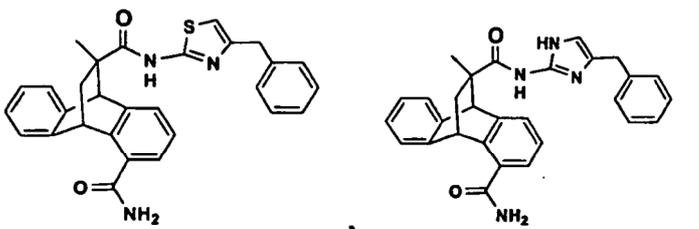
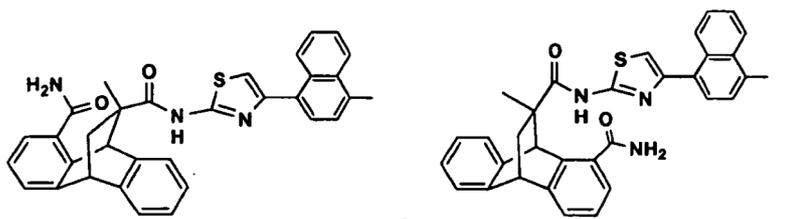
4. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 1, sus estereoisómeros, sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R^4 se selecciona entre $CONH_2$, ciano, CH_2NH_2 , CO_2CH_3 y $COOH$.

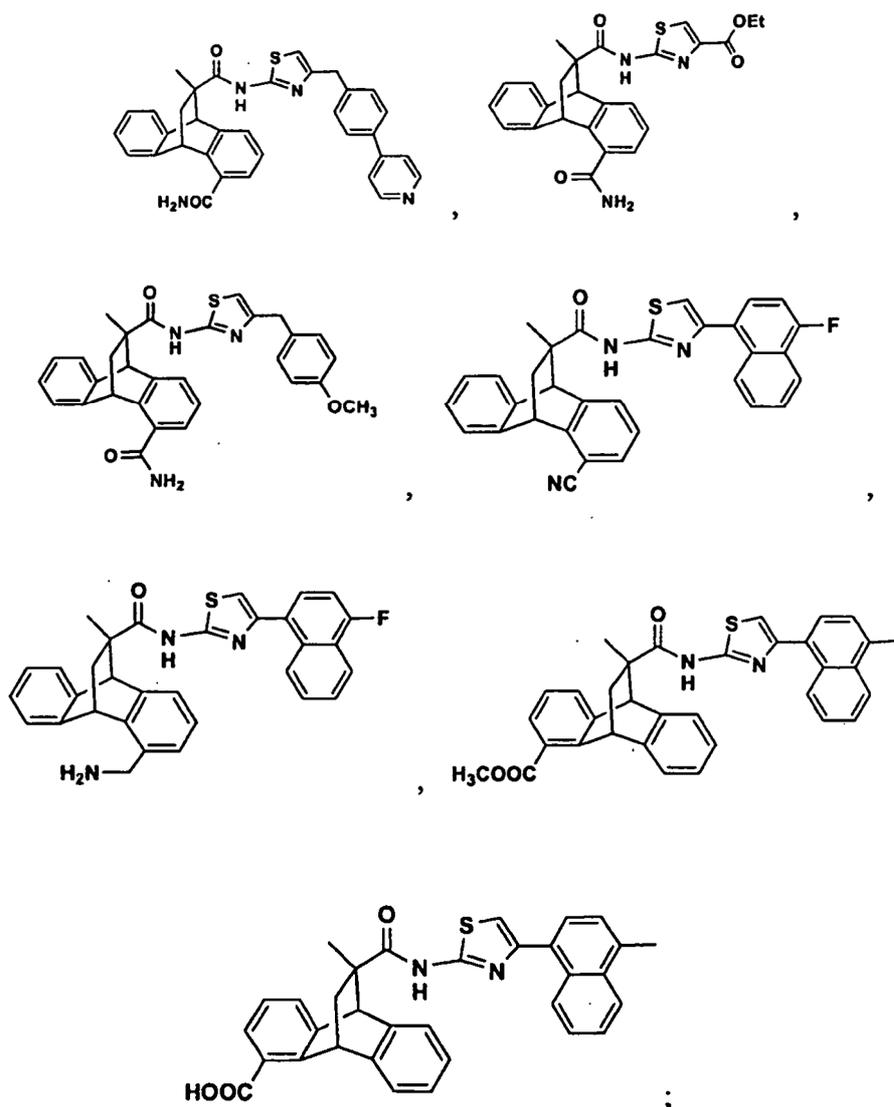
5. Un compuesto seleccionado entre:

(i)



30





y

5 (ii) uno de sus estereoisómeros de (i) o uno de sus tautómeros de (i) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de (i).

6. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en terapia.

7. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionada entre un trastorno endocrino, trastorno reumático, enfermedad del colágeno, enfermedad dermatológica, enfermedad alérgica, enfermedad oftálmica, enfermedad respiratoria, enfermedad hematológica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria, enfermedad inmune, enfermedad neoplásica o enfermedad metabólica.

8. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 7, en el que la enfermedad o el trastorno es una enfermedad inflamatoria o autoinmune seleccionada entre rechazo de transplantes de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos cutáneos, homoinjertos cutáneos, xenoinjertos de válvula cardiaca, enfermedad del suero y enfermedad del injerto contra el huésped, artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I y tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, piodermia gangrenosa, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis; eczema, seborrea, inflamación pulmonar, uveitis ocular, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune, síndrome de Behcet o Sjorgen, anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison, insuficiencia suprarrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmune, glomerulonefritis, esclerodermia, morfea, liquen plano, vitiligo, alopecia areata, alopecia autoinmune, hipopituitarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barre y alveolitis; hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto, urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias, fiebre

- del heno, rinitis alérgica y enteropatía sensible al gluten, osteoartritis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de estrés respiratorio agudo, síndrome de Sezary, restenosis, estenosis y aterosclerosis, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con el cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis inespecífica aguda, artritis gotosa aguda, osteoartritis post-traumática, sinovitis de osteoartritis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis herpetiforme vesicular, eritema multiforme severo, dermatitis exfoliativa, psoriasis, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zoster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia por tuberculosis pulmonar fulminante o
- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
- diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmune), leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda infantil, colitis ulcerosa, enteritis regional, enfermedad de Crohn, síndrome de Sjogren, vasculitis autoinmune, esclerosis múltiple, miastenia grave, sepsis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
9. El compuesto según lo definido en la reivindicación 8, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona entre rechazo a trasplantes, artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, psoriasis o enfermedad pulmonar crónica.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un inmunosupresor, un agente anticancerígeno, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un antibiótico, un agente contra la hiperproliferación vascular, un agente antidepresivo, un agente reductor de lípidos, un agente modulador de lípidos, un agente antidiabético, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un inhibidor de la agregación plaquetaria y/o un agente antiosteoporosis, en la que el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más entre una biguanida, una sulfonilurea, un inhibidor de la glucosidasa, un agonista de PPAR γ , un agonista dual de PPAR α/γ , un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DP4, un inhibidor de $\alpha P2$, un sensibilizador de insulina, un péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1), insulina y/o una meglitinida; en la que el agente antiobesidad es un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la reabsorción de la serotonina (y la dopamina), un agonista del receptor tiroideo, un inhibidor de $\alpha P2$ y/o un agente anorexigénico; en la que el agente reductor de lípidos es un inhibidor de MTP, un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un derivado de ácido fibríco, un suprarregulador de la actividad del receptor del LDL, un inhibidor de la lipoxigenasa o un inhibidor de ACAT; en la que el agente antihipertensivo es un inhibidor de ACE, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un inhibidor de NEP/ACE, un bloqueador del canal del calcio y/o un bloqueador β -adrenérgico.
12. La combinación según lo definido en la reivindicación 11, en la que el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más entre metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, GI-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, P32/98 y/o NVP-DPP-728A; en la que el agente antiobesidad es orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axocina, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina y/o mazindol; en la que el agente reductor de lípidos es pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, itavastatina, visastatina, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, avasimibe, TS-962, MD-700, colestagel, niacina y/o LY295427; en la que el agente antihipertensivo es un inhibidor de ACE que es captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril o moexipril; un inhibidor de NEP/ACE que es omapatrilat, ácido [S[(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepin-1-acético (gemopatrilat) o CGS 30440; un antagonista del receptor de la angiotensina II que es irbesartán, losartán o valsartán; besilato de amlodipina, HCl de prazosín, verapamil, nifedipina, nadolol, propranolol, carvedilol o HCl de clonidina, en la que el inhibidor de la agregación plaquetaria es aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol o ifetrobán; el inmunosupresor es una ciclosporina, micofenolato, interferón-beta, desoxiespergolina, FK-506 o Ant.-IL-2; el agente anticancerígeno es azatiprina, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, cisplatino, metotrexato, tiotepa o carboplatino; el agente antivírico es abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidancocina o vidarabina; y el fármaco antiinflamatorio es ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, naproxeno, ketoprofeno, diclofenac de sodio, indometacina, piroxicam, prednisona, dexametasona, hidrocortisona o diacetato de triamcinolona.