

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 249**

51 Int. Cl.:
C07D 239/38 (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01)
C07D 239/58 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08833849 .6**
96 Fecha de presentación: **24.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2205569**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2010**

54 Título: **Alquiltiopirimidinas como antagonistas de CRTH2**

30 Prioridad:
25.09.2007 US 995386 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.06.2012

73 Titular/es:
**ACTIMIS PHARMACEUTICALS, INC.
10835 ROAD TO THE CURE, SUITE 200
SAN DIEGO, CA 92121, US**

72 Inventor/es:
**LY, Tai, Wei;
RAAUM, Erik, D. y
TRAN, Marie, Chantal S.-Y**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 383 249 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

Alquiltiopirimidinas como antagonistas de CRTH2.

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

5 Se reivindica prioridad aquí para el documento de solicitud de patente provisional de los Estados Unidos N° 60/995.386, titulado "Alquiltiopirimidinas como antagonistas de CRTH2", presentado el 25 de septiembre de 2007. La solicitud referida anteriormente se incorpora como referencia en este documento en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 En esta solicitud se proporcionan compuestos de alquiltiopirimidinas sustituidas que tienen actividad antagonista para CRTH2 (receptor quimio atrayente acoplado a la proteína G, expresado en las células Th2), útiles para el tratamiento o profilaxis de enfermedades asociadas con la actividad de CRTH2, que incluyen el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades relacionadas con eosinófilos y enfermedades relacionadas con basófilos.

ANTECEDENTES

CRTH2 es un receptor quimio atrayente acoplado a la proteína G, expresado en las células Th2, eosinófilos y basófilos (Nagata et al., *J. Immunol.*, 162: 1278-1286, 1999; Hirai et al., *J. Exp. Med.*, 193: 255-261, 2001).

15 Se ha observado la polarización de Th2 en enfermedades alérgicas tales como el asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica (Romagnani, S., *Immunology Today*, 18:263-266, 1997; Hammad et al., *Blood*, 98:1135-1141, 2001). Las células Th2 regulan las enfermedades alérgicas, produciendo citoquinas de Th2 como IL-4, IL-5 y IL-13 (Oriss et al., *J. Immunol.*, 162:1999-2007, 1999; Viola et al., *Blood*, 91:2223-2230, 1998; Webb et al., *J. Immunol.*, 165: 108-113, 2000; Dumont, F.J., *Exp. Opin. Ther. Pat.*, 12:341-367, 2002). Estas citoquinas Th2 directa o indirectamente inducen la migración, activación, cebado y prolongada supervivencia de las células efectoras, tales como eosinófilos y basófilos, en enfermedades alérgicas (Sanz et al., *J. Immunol.*, 160:5637-5645, 1998; Pope et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108: 594-601, 2001; Terán, L.M., *Clin. Exp. Allergy*, 29: 287-290, 1999).

25 La prostaglandina D₂ (PGD₂), un ligando para CRTH2, se produce a partir de mastocitos y, otras células efectoras importantes en enfermedades alérgicas (Nagata et al., *FEBS Lett.*, 459: 195-199, 1999; Hirai et al., *J. Exp. Med.*, 193: 255-261, 2001). La activación de CRTH2 por PGD₂ induce la migración y activación de células Th2 y eosinófilos, sugiriendo que CRTH2 puede jugar un papel pro inflamatorio en enfermedades alérgicas (Hirai et al., *J. Exp. Med.*, 193: 255-261, 2001; Gervais et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108:982-988, 2001). Por lo tanto, antagonistas que inhiben la unión de CRTH2 y PGD₂ deberían ser útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades alérgicas, tales como el asma y asma inducida por el ejercicio, rinitis alérgica, dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica.

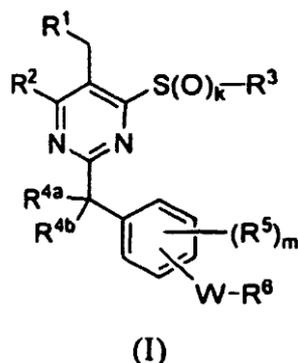
30 Además, la evidencia experimental ha demostrado la contribución de eosinófilos en la sinusitis (Hamilos et al., *Am J Respir. Cell and Mol. Biol.*, 15: 443-450, 1996; Fan et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 106:551-558, 2000) y el síndrome de Churg-Strauss (Coffin et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 101:116-123, 1998). En los tejidos de estos pacientes, puede observarse que las células mastocitos están colonizadas con eosinófilos (Khan et al., *J. Allergy Clin Immunol.*, 106:1096: 1101, 2000). Se ha sugerido que la producción PGD₂ de las células mastocitos induce el reclutamiento de eosinófilos. Por lo tanto, los antagonistas de CRTH2 también son útiles para el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con eosinófilos tales como el síndrome de Churg-Strauss y la sinusitis. Los antagonistas de CRTH2 pueden ser útiles para el tratamiento de algunas enfermedades relacionadas con los basófilos, tales como la leucemia basófila, urticaria crónica y leucocitosis basófila debido a la alta expresión de CRTH2 en basófilos. Otras referencias son: el documento de patente internacional WO 2004/036777, los documentos de patente europea EP 1471057, EP 0665224, Amgiolelli et al., "Synlett, vol. 6, 2000, páginas 305-307.

40 Por lo tanto, hay una necesidad de compuestos con actividad antagonista de CRTH2 para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o trastornos mediados por CRTH2.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

45 Se proporcionan en la presente solicitud compuestos de alquiltiopirimidinas sustituidas que son antagonistas de CRTH2, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos de utilización de los mismos.

En ciertas realizaciones, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente solicitud tienen la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero del mismo, donde se eligen las variables tal que el compuesto resultante tiene actividad como un antagonista de CRTH2.

5 Se proporcionan en esta solicitud composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula anterior y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

DEFINICIONES

10 A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados en esta solicitud tienen el mismo significado que comúnmente se entiende por alguien experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones se incorporan para referencia en su totalidad. En caso de que haya una variedad de definiciones para un término en esta solicitud, los de esta sección prevalecerán salvo indicación en contrario.

15 Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de amina, tal como pero no limitado a N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoníaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetil-benzimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris (hidroximetil) aminometano; sales de metales alcalinos, tales como pero no limitado a, litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como pero no limitado a bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como pero no limitado a zinc; y sales de otros metales, tales como pero no limitado a fosfato de hidrógeno de sodio y fosfato disódico; y también incluye, pero sin limitarse a, sales de ácidos minerales, tales como pero no limitado a clorhidratos .y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como pero no limitado a acetatos, lactatos, maleatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos.

20 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en esta solicitud también incluyen las sales de ácido y de base de los mismos.

25 Sales de ácido adecuadas están formadas por ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a sales de, acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

30 Sales de base adecuadas están formadas de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

35 Para una revisión de sales adecuadas, veasé Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

40 Como se usa en esta solicitud, el término "solvato" describe un complejo molecular que comprende el compuesto proporcionado en esta solicitud y una o más moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando el disolvente es agua. Solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con una o más moléculas de agua o disolvente, o de 1 a unos 100, o de 1 a unos 10, o de uno a alrededor de 2, 3 ó 4, moléculas de disolvente o agua.

45 Como se usa en esta solicitud, tratamiento significa cualquier forma en la que uno o más de los síntomas de una enfermedad o trastorno son mejorados o de alguna forma beneficiosamente alterados. Tratamiento también abarca cualquier uso farmacéutico de las composiciones de esta solicitud, como el uso para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, o enfermedades o trastornos mediados por CRTH2, en los que la actividad de CRTH2 está implicada.

Como se usas en este documento, IC₅₀ se refiere a una cantidad, concentración o dosis de un compuesto de prueba determinado que logra una inhibición del 50% de una respuesta máxima, tal como la modulación de la actividad de CRTH2, en un ensayo que mide dicha respuesta.

5 Como se utiliza en esta solicitud, sustancialmente puros significa suficientemente homogéneo para aparecer libres de impurezas fácilmente detectables como se determina por métodos estándar de análisis, como la cromatografía en capa fina (CCF), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) y espectroscopia de masas (MS), utilizados por expertos en la técnica para evaluar tal pureza, o suficientemente puro para que una purificación posterior no altere detectablemente las propiedades físicas y químicas, tales como las actividades biológicas y enzimáticas, de la sustancia. Métodos para la purificación de los compuestos para producir compuestos
10 sustancialmente químicamente puros son conocidos por aquellos expertos en la técnica. Un compuesto sustancialmente químicamente puro puede, sin embargo, ser una mezcla de estereoisómeros. En esos casos, la purificación adicional podría aumentar aún más la actividad específica del compuesto.

15 Como se usa en esta solicitud, el término "en combinación con" significa la administración de un compuesto proporcionado en esta solicitud con uno o más agentes terapéuticos concomitantemente, simultáneamente, o secuencialmente sin límites específicos de tiempo. En una realización, el compuesto proporcionado en esta solicitud y el agente adicional o agentes están presentes en las células o en el cuerpo del sujeto al mismo tiempo o ejercen su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En una realización, el compuesto proporcionado en esta solicitud y el agente adicional o agentes están en la misma composición o en forma de dosificación unitaria. En otra
20 realización, el compuesto proporcionado en esta solicitud y el agente adicional o agentes están en composiciones independientes o en formas de dosificación unitaria. En algunas realizaciones un primer compuesto o agente puede administrarse antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes), simultáneamente con o posterior a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96
25 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después de) la administración de un segundo compuesto o agente.

30 Como se usa en esta solicitud "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presentes en un átomo dado, y "composición isotópica natural" se refiere a la composición isotópica o abundancia que ocurre naturalmente para un átomo dado. Átomos que contienen su composición isotópica natural pueden también denominarse en esta solicitud como átomos "no enriquecidos". A menos que se designe lo contrario, los átomos de los compuestos descritos en esta solicitud pretenden representar cualquier isótopo estable de ese átomo. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, cuando una posición está designada específicamente como "H" o "hidrógeno", la posición se entiende que tiene el hidrógeno en su composición isotópica natural.

35 Como se usa en esta solicitud, "isotópicamente enriquecido" se refiere a un átomo con una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. "Isotópicamente enriquecido" también puede referirse a un compuesto que contenga al menos un átomo que tiene una composición isotópica diferente de la composición isotópica natural de ese átomo.

40 Como se usa en esta solicitud "enriquecimiento isotópico" se refiere al porcentaje de incorporación de una cantidad de isótopo específico a un átomo dado en una molécula en lugar de la abundancia isotópica natural de ese átomo. Por ejemplo, el enriquecimiento de deuterio del 1% en una posición determinada significa que el 1% de las moléculas en una muestra dada contiene deuterio en la posición especificada. Debido a que la distribución natural de deuterio es de aproximadamente 0,0156%, el enriquecimiento de deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado utilizando materias primas no enriquecidas es aproximadamente de 0,0156%. El enriquecimiento isotópico de los compuestos proporcionados en esta solicitud puede determinarse utilizando los métodos analíticos
45 convencionales conocidos por alguien experto en la técnica, incluida la espectrometría de masas y espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

50 Como se utiliza en esta solicitud, las cadenas de carbono de alquilo, alqueno y alquino, si no se especifica, contienen desde 1 a 20 átomos de carbono, o de 1 ó 2 a 16 átomos de carbono y son lineales o ramificadas. Las cadenas de alqueno de 2 a 20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 8 enlaces dobles y las cadenas de carbono de alquino de 2 a 16 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 5 enlaces dobles. Las cadenas de carbono alquino de 2 a 20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 8 triples enlaces, y las cadenas de carbono alquino de 2 a 16 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 5 enlaces triples. Grupos de ejemplo de alquilo, alqueno y alquino en esta solicitud incluyen, pero no están limitados a, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-pentilo, isohexilo, alil(propenilo) y propargil(propinilo). Como se utiliza en esta solicitud, alquilo inferior, alqueno inferior y alquino inferior se refieren a cadenas de carbono de aproximadamente 1 o 2 átomos de carbono hasta unos 6 átomos de carbono. Como se usa en esta solicitud, "alqu(en)(in)ilo" se refiere a un grupo alquilo que contienen al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

60 Como se usa en esta solicitud, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo cíclico saturado mono o multicíclico, en ciertas realizaciones de 3 a 10 átomos de carbono, en otras realizaciones de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalqueno y cicloalquino se refieren a sistemas de anillo mono o multicíclicos que incluyen respectivamente al menos un doble enlace y al menos un triple enlace. Grupos cicloalqueno y cicloalquino pueden, en ciertas realizaciones, contener

- de 3 a 10 átomos de carbono, con grupos de cicloalqueno, en más realizaciones, que pueden contener de 4 a 7 átomos de carbono y grupos cicloalquino, en más realizaciones, que pueden contener de 8 a 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillos de los grupos cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino pueden estar compuestos de un anillo o dos o más anillos que pueden estar conectados en forma de fusionados, a través de un puente o grupo espiro. "Cicloalqu(en)(in)ilo" se refiere a un grupo de cicloalquilo que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.
- 5 Como se usa en esta solicitud, "arilo" se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o multicíclicos que contienen de 6 a 19 átomos de carbono. Los grupos arilos incluyen, pero no están limitados a grupos tales como fluorenilos sustituidos o no sustituidos, fenilos sustituidos o no sustituidos y naftilos sustituidos o no sustituidos.
- 10 Como se usa en esta solicitud, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico, en ciertas realizaciones, de unos 5 a unos 15 miembros donde uno o más, en una realización de 1 a 3 de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, incluyendo pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de benceno. Grupos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, quinolinilo y isoquinolinilo.
- 15 Como se usa en esta solicitud, "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico, en una realización de 3 a 10 miembros, en otra realización de 4 a 7 miembros, en una ulterior realización de 5 a 6 miembros, donde uno o más, en ciertas realizaciones, de 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, incluyendo pero no limitándose a, nitrógeno, oxígeno o azufre. En realizaciones donde los heteroátomo(s) es (son) nitrógeno, el nitrógeno se sustituye opcionalmente con alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, heterociclicilalquilo, acilo, guanidino o el nitrógeno puede ser cuaternizado para formar un grupo amonio donde los sustituyentes son seleccionados como anteriormente.
- 20 Como se usa en esta solicitud, "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo en que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo es reemplazado por un grupo arilo.
- 25 Como se usa en esta solicitud, "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo en que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo está reemplazado por un grupo de heteroarilo.
- Como se usa en esta solicitud, "halo", "halógeno" o "haluro" se refiere a F, Cl, Br o I.
- 30 Como se usa en esta solicitud, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno están sustituidos por halógeno. Esos grupos incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, trifluorometilo y 1-cloro-2-fluoroetilo.
- Como se usa en esta solicitud, "haloalcoxi" se refiere a RO- en el cual R es un grupo haloalquilo.
- Como se usa en esta solicitud, "sulfinilo" o "tionilo" se refiere a -S(O)-.
- Como se usa en esta solicitud, "sulfonilo" se refiere a -S(O)₂-.
- 35 Como se usa en esta solicitud, "sulfamoilo" se refiere a -S(O)₂NR₂ en el que cada R es independientemente hidrógeno, arilo o alquilo, incluyendo alquilo inferior.
- Como se usa en esta solicitud, "carboxilo" se refiere a -C(O)OH.
- Como se usa en esta solicitud, "aminocarbonilo" o "carbamoilo" se refiere a -C(O)NH₂.
- 40 Como se usa en esta solicitud, "alquilaminocarbonilo" o "alquilcarbamoilo" se refiere a -C(O)NHR en el que R es alquilo, incluyendo alquilo inferior.
- Como se usa en esta solicitud, "dialquilaminocarbonilo" o "dialquilcarbamoilo" se refiere a -C(O)NR'R en el que R' y R son independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior; "carboxamida" se refiere a grupos de fórmula NR'COR en que R' y R son independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior.
- 45 Como se usa en esta solicitud, "cicloalquilaminocarbonilo" o "cicloalquilcarbamoilo" se refiere a -C(O)NHR en el cual R es cicloalquilo.
- Como se usa en esta solicitud, "heterociclicilaminocarbonilo" o "heterociclicilcarbamoilo" se refiere a -C(O)NHR en el que R es heterociclilo.
- Como se usa en esta solicitud, "alcoxi" y "alquiltio" se refieren a RO- y RS-, en los cuales R es alquilo, incluyendo alquilo inferior.
- 50 Como se usa en esta solicitud, "ariloxi" y "ariltio" se refieren a RO- y RS-, donde R es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.
- Como se usa en esta solicitud, "alquileno" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático divalente lineal, ramificado o cíclico, en ciertas realizaciones lineal o ramificado, en una realización puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, en otra realización puede tener de 1 a 12 átomos de carbono. En además otra realización alquileno incluye alquileno

inferior. Puede opcionalmente insertarse a lo largo del grupo alquileo uno o más grupos de oxígeno, azufre, incluyendo grupos S(=O) y S(=O)₂ o átomos de nitrógeno sustituidos o no sustituidos, incluyendo grupos -NR- y -N⁺RR-, donde el sustituyente(s) del nitrógeno es(son) alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o COR', donde R' es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -OY o -NYY, donde Y es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los grupos alquileo incluyen, pero no se limitan a metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂)₃-, metilenodioxi (-O-CH₂-O-) y etilenodioxi (-O-(CH₂)₂-O-). El término "alquileo inferior" se refiere a grupos de alquileo que tienen de 1 a 6 carbonos. En ciertas realizaciones, los grupos alquileo son alquileo inferior, que incluye alquileo de 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en esta solicitud, "amido" se refiere al grupo divalente -C(O)NH-. "Tioamido" se refiere al grupo divalente -C(S)NH-. "Oxiamido" se refiere al grupo divalente -OC(O)NH-. "Tiaamido" se refiere al grupo divalente -SC(O)NH-. Ditiaamido" se refiere al grupo divalente -SC(S)NH-. "Ureido" se refiere al grupo divalente HNC(O)NH-. "Tioureido" se refiere al grupo divalente -HNC(S)NH-.

Donde no se especifique el número de cualquier sustituyente determinado (por ejemplo, haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más de los mismos o diferentes halógenos. Como otro ejemplo, "(C₁-C₃)alcoxilfenilo" puede incluir uno o más grupos de igual o diferentes grupos alcoxi que contengan uno dos o tres átomos de carbono.

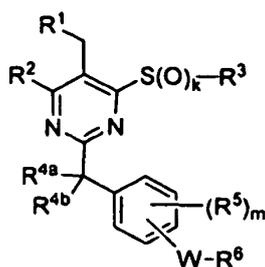
Como se usa en esta solicitud, "alquilo," "alqueno," "alquino," "cicloalquilo," "arilo," "heteroarilo," "heterociclilo," "aralquilo," "heteroaralquilo," "haloalquilo," "haloalcoxi," "carboxilo," "aminocarbonilo," "carbamoilo," "alquilaminocarbonilo," "alquilcarbamoilo," "dialquilaminocarbonilo," "dialquilcarbamoilo," "cicloalquilaminocarbonilo," "cicloalquilcarbamoilo," "heterocicilaminocarbonilo," "heterocicilcarbamoilo," "alcoxi," "alquiltio," "ariloxi," "ariltio," "alquileo," "amido," "tioamido," "oxiamido," "sulfoximina," "disulfoximina," "ureido" y "tioureido" comprenden opcionalmente deuterio en uno o más posiciones donde los átomos de hidrógeno están presentes, y en donde la composición de deuterio del átomo o átomos es distinta de la composición isotópica natural.

También como se usa en esta solicitud, los grupos "alquilo," "alqueno," "alquino," "cicloalquilo," "arilo," "heteroarilo," "heterociclilo," "alquilo," "alqueno," "alquino," "cicloalquilo," "arilo," "heteroarilo," "heterociclilo," "aralquilo," "heteroaralquilo," "haloalquilo," "haloalcoxi," "carboxilo," "aminocarbonilo," "carbamoilo," "alquilaminocarbonilo," "alquilcarbamoilo," "dialquilaminocarbonilo," "dialquilcarbamoilo," "cicloalquilaminocarbonilo," "cicloalquilcarbamoilo," "heterocicilaminocarbonilo," "heterocicilcarbamoilo," "alcoxi," "alquiltio," "ariloxi," "ariltio" "alquileo," "amido," "tioamido," "oxiamido," "sulfoximina," "disulfoximina," "ureido" y "tioureido" comprenden opcionalmente carbono-13 en una cantidad distinta de la composición isotópica natural.

Como se usa en esta solicitud, las abreviaturas para cualquier grupo de protección, aminoácidos y otros compuestos, son salvo indicación en contrario, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas o IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (véase, *Biochem* ((1972) 11 942-944).

COMPUESTOS

En ciertas realizaciones, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en esta solicitud tienen la fórmula I:



I

o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

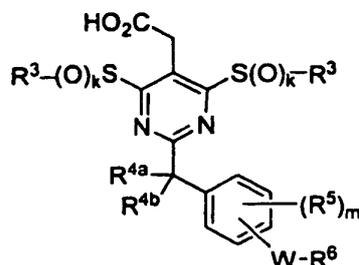
W es un enlace sencillo, -(CH₂)_m-, -O-, -S(O)_n-, -NR⁷-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR⁷-, NR⁷C(O)NR⁷, o -NR⁷C(O)O-;

R¹ es -CO₂R⁹ -C(O)NR^{8a}R^{8b}, nitrilo o tetrazolilo;

R² es (a) hidrógeno; (b) halógeno; (c) alquilo(C₁-C₆); (d) alquilo(C₁-C₆) sustituido con arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo, alquilo(C₁-C₆)carbamoilo, dialquilo(C₁-C₆)carbamoilo, cicloalquil(C₃-C₇)carbamoilo o heterocicil(C₃-C₇)carbamoilo; (e) alquilo(C₁-C₆) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (f) cicloalquilo(C₃-C₇); (g) -NR^{8a}R^{8b}; (h) -SR³; o (i) alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

	cada R ³	es independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo(C ₁ -C ₆) opcionalmente sustituido con mono, di, o tri halógeno; (c) cicloalquilo(C ₃ -C ₇) o (d) -C(O)R ⁹ ;
	R ^{4a} y R ^{4b}	son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o alquilo(C ₁ -C ₆);
5	cada R ⁵	es independientemente (a) hidrógeno; (b) halógeno; (c) ciano; (d) nitro; (e) hidroxilo; (f) fenilo; (g) feniloxi; (h) bencilo; (i) benciloxi; (j) guanidino; (k) heterociclilo; (l) -NR ^{8a} R ^{8b} ; (m) sulfamoilo; (n) alquil(C ₁ -C ₆)sulfonilo; (o) alquil(C ₁ -C ₆)aminosulfonilo; (p) dialquil(C ₁ -C ₆)aminosulfonilo; (q) -C(O)R ⁹ ; (r) -C(O)OR ⁹ ; (s) -C(O)NR ^{8a} R ^{8b} ; (t) -OC(O)NR ^{8a} R ^{8b} ; (u) -NR ⁷ C(O)OR ⁹ ; (v) -NR ⁷ C(O)R ⁹ ; (w) alquenilol(C ₂ -C ₆); (x) alquilo(C ₁ -C ₆) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (y) (C ₁ -C ₆)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o trihalógeno; o (z) alquil(C ₁ -C ₆)tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o trihalógeno;
10	R ⁶	es (a) hidrógeno; (b) alquilo(C ₁ -C ₆); (c) alquenilo(C ₂ -C ₆); (d) alquinilo(C ₂ -C ₆); (e) cicloalquilo(C ₃ -C ₇); (f) alquilo(C ₁ -C ₆) sustituido con arilo o heteroarilo; (g) alquenilo(C ₂ -C ₄) sustituido con arilo o heteroarilo; (h) alquilo(C ₁ -C ₆) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (i) alquilo(C ₁ -C ₆) sustituido con -C(O)R ^{6a} ; (j) alcoxi(C ₁ -C ₆) sustituido con mono-, di- o trihalógeno; (k) alquiltio(C ₁ -C ₆) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (l) arilo; o (m) heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) guanidino; (f) heterociclilo; (g) fenilo; (h) feniloxi; (i) bencilo; (j) benciloxi; (k) -NR ^{8a} R ^{8b} ; (l) -COR ⁹ ; (m) -CONR ^{8a} R ^{8b} ; (n) -OC(O)NR ^{8a} R ^{8b} ; (o) -C(O)OR ⁹ ; (p) -NR ⁷ C(O)OR ⁹ ; (q) -NR ⁷ C(O)R ⁹ ; (r) sulfamoilo; (s) alquil(C ₁ -C ₆)sulfonilo; (t) -alquil(C ₁ -C ₆)aminosulfonilo; (u) dialquil(C ₁ -C ₆)aminosulfonilo; (v) alquil(C ₁ -C ₆) opcionalmente sustituido con mono, di, o tri-halógeno; (w) (C ₁ -C ₆)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; y (x) alquil(C ₁ -C ₆)tio opcionalmente sustituido con mono-, di o tri-halógeno;
15	R ^{6a}	es (a) hidrógeno; (b) alquilo(C ₁ -C ₆); (c) alquenilo(C ₂ -C ₆); (d) alquinilo(C ₂ -C ₆); (e) cicloalquilo(C ₃ -C ₇); (f) alquilo(C ₁ -C ₆) sustituido con arilo o heteroarilo; (g) alquenilo(C ₂ -C ₄) sustituido con arilo o heteroarilo; (h) alquilo(C ₁ -C ₆) sustituido con mono, di o tri-halógeno; (i) alcoxi(C ₁ -C ₆) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (j) alquil(C ₁ -C ₆)tio sustituido con mono-, di o trihalógeno; (k) arilo; o (l) heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) guanidino; (f) heterociclilo; (g) fenilo; (h) feniloxi; (i) bencilo; (j) benciloxi; (k) -NR ^{8a} R ^{8b} ; (l) -C(O)R ⁹ ; (m) -C(O)NR ^{8a} R ^{8b} ; (n) -OC(O)NR ^{8a} R ^{8b} ; (o) -C(O)OR ⁹ ; (p) -NR ⁷ C(O)OR ⁹ ; (q) -NR ⁷ C(O)R ⁹ ; (r) sulfamoilo; (s) alquil(C ₁ -C ₆)sulfonilo; (t) alquil(C ₁ -C ₆)aminosulfonilo; (u) dialquil(C ₁ -C ₆)aminosulfonilo; (v) -alquilo(C ₁ -C ₆) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (w) (C ₁ -C ₆)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; y (x) alquil(C ₁ -C ₆)tio opcionalmente sustituido con mono, di-, o tri-halógeno;
20	R ^{6a}	es (a) hidrógeno; (b) alquilo(C ₁ -C ₆); (c) alquenilo(C ₂ -C ₆); (d) alquinilo(C ₂ -C ₆); (e) cicloalquilo(C ₃ -C ₇); (f) alquilo(C ₁ -C ₆) sustituido con arilo o heteroarilo; (g) alquenilo(C ₂ -C ₄) sustituido con arilo o heteroarilo; (h) alquilo(C ₁ -C ₆) sustituido con mono, di o tri-halógeno; (i) alcoxi(C ₁ -C ₆) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (j) alquil(C ₁ -C ₆)tio sustituido con mono-, di o trihalógeno; (k) arilo; o (l) heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) guanidino; (f) heterociclilo; (g) fenilo; (h) feniloxi; (i) bencilo; (j) benciloxi; (k) -NR ^{8a} R ^{8b} ; (l) -C(O)R ⁹ ; (m) -C(O)NR ^{8a} R ^{8b} ; (n) -OC(O)NR ^{8a} R ^{8b} ; (o) -C(O)OR ⁹ ; (p) -NR ⁷ C(O)OR ⁹ ; (q) -NR ⁷ C(O)R ⁹ ; (r) sulfamoilo; (s) alquil(C ₁ -C ₆)sulfonilo; (t) alquil(C ₁ -C ₆)aminosulfonilo; (u) dialquil(C ₁ -C ₆)aminosulfonilo; (v) -alquilo(C ₁ -C ₆) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (w) (C ₁ -C ₆)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; y (x) alquil(C ₁ -C ₆)tio opcionalmente sustituido con mono, di-, o tri-halógeno;
25	R ⁷	es (a) hidrógeno; (b) alquilo(C ₁ -C ₆); (c) fenilo; (d) alquilo(C ₁ -C ₆) sustituido con arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo, alquil(C ₁ -C ₆)carbamoilo, dialquil(C ₁ -C ₆)carbamoilo, cicloalquil(C ₃ -C ₇)carbamoilo o heterociclil(C ₃ -C ₇) carbamoilo; (e) alquil(C ₁ -C ₆) sustituido con mono-, di o tri-halógeno; o (f) cicloalquilo(C ₃ -C ₇);
30		en cada caso, independientemente, R ^{8a} y R ^{8b} son seleccionados de (i) o (ii) como sigue:
35		(i) R ^{8a} y R ^{8b} está cada uno independientemente seleccionado de (a) hidrógeno; (b) alquilo(C ₁ -C ₆); (c) fenilo; (d) alquilo(C ₁ -C ₆) sustituido con arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo, alquil(C ₁ -C ₆)carbamoilo, dialquil(C ₁ -C ₆)carbamoilo, cicloalquil(C ₃ -C ₇)carbamoilo, o heterociclil(C ₃ -C ₇)carbamoilo; (e) alquilo(C ₁ -C ₆) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; o (f) cicloalquilo(C ₃ -C ₇); o
40		(ii) cada R ^{8a} y R ^{8b} , junto con el N al que están unidos, independientemente puede formar un anillo de 3 a 8 átomos saturado o insaturado que opcionalmente contiene uno o más átomos de O ó S, o uno o más átomos de N adicionales, en el anillo;
45	cada R ⁹	es independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo(C ₁ -C ₆); (c) fenilo o (d) alquilo(C ₁ -C ₆) sustituido con arilo, alcoxi o mono-, di-, o tri-halógeno;
50	k	es 0, 1 ó 2;
	m	es 1, 2, 3 ó 4; y
	n	es 0, 1 ó 2.
		En una realización, R ¹ es -CO ₂ H.
		En otra realización, R ² es -SR ³ .
		En otra realización, cada R ³ es independientemente alquilo(C ₁ -C ₆).
55		En otra realización, R ^{4a} y R ^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en esta solicitud tienen la fórmula II:



II

o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 W es un enlace sencillo, $-(CH_2)_m-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-NR^7-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)NR^7-$ o $-NR^7C(O)O-$;
- cada R^3 es independientemente alquilo(C_1-C_6);
- R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, metilo o etilo;
- 10 cada R^5 es independientemente (a) hidrógeno; (b) halógeno; (c) ciano; (d) nitro; (e) hidroxilo; (f) fenilo; (g) feniloxi; (h) bencilo; (i) benciloxi; (j) guanidino; (k) heterociclilo; (l) $-NR^{8a}R^{8b}$; (m) sulfamoilo; (n) alquil(C_1-C_6)sulfonilo; (o) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (p) dialquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (q) $-C(O)R^9$; (r) $-C(O)OR^9$; (s) $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$; (t) $-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$; (u) $-NR^7C(O)OR^9$; (v) $-NR^7C(O)R^9$; (w) alquenoilo(C_2-C_6); (x) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno; (y) (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno; o (z) alquil(C_1-C_6)tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o trihalógeno;
- 15 R^6 es (a) hidrógeno; (b) alquilo(C_1-C_6); (c) alquenoilo(C_2-C_6); (d) alquinoilo(C_2-C_6); (e) cicloalquilo(C_3-C_7); (f) alquilo(C_1-C_6) sustituido con arilo o heteroarilo; (g) alquenoilo(C_2-C_4) sustituido con arilo o heteroarilo; (h) alquilo(C_1-C_6) sustituido con mono-, di-, o tri halógeno; (i) alquilo(C_1-C_6) sustituido con $-C(O)R^{6a}$; (j) (C_1-C_6)alcoxi sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (k) alquil(C_1-C_6)tio sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (l) arilo; o (m) heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) guanidino; (f) heterociclilo; (g) fenilo; (h) feniloxi; (i) bencilo; (j) benciloxi; (k) $-NR^{8a}R^{8b}$; (l) $C(O)R^9$; (m) $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$; (n) $-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$; (o) $-C(O)OR^9$; (p) $-NR^7C(O)OR^9$; (q) $-NR^7C(O)R^9$; (r) sulfamoilo; (s) alquil(C_1-C_6)sulfonilo; (t) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (u) dialquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (v) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (w) (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; y (x) alquil(C_1-C_6)tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;
- 20 R^{6a} es (a) hidrógeno; (b) alquilo(C_1-C_6); (c) alquenoilo(C_2-C_6); (d) alquinoilo(C_2-C_6); (e) cicloalquilo(C_3-C_7); (f) alquilo(C_1-C_6) sustituido con arilo o heteroarilo; (g) alquenoilo(C_1-C_6) sustituido con arilo o heteroarilo; (h) alquilo(C_1-C_6) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (i) (C_1-C_6)alcoxi sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (j) alquil(C_1-C_6)tio sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno; (k) arilo; o (l) heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) guanidino; (f) heterociclilo; (g) fenilo; (h) feniloxi; (i) bencilo; (j) benciloxi; (k) $-NR^{8a}R^{8b}$; (l) $-C(O)R^9$; (m) $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$; (n) $-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$; (o) $-C(O)OR^9$; (p) $-NR^7C(O)OR^9$; (q) $-NR^7C(O)R^9$; (r) sulfamoilo; (s) alquil(C_1-C_6)sulfonilo; (t) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (u) dialquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (v) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (w) (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; y (x) alquil(C_1-C_6)tio opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno;
- 25 R^7 es (a) hidrógeno; (b) alquilo(C_1-C_6); (c) fenilo; (d) alquilo(C_1-C_6) sustituido con arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo, alquil(C_1-C_6)carbamoilo, dialquil(C_1-C_6)carbamoilo, cicloalquil(C_3-C_7)carbamoilo o heterociclilo(C_3-C_7) carbamoilo; (e) alquil(C_1-C_6) sustituido con mono-, di o tri-halógeno; o (f) cicloalquilo(C_3-C_7);
- 30 en cada ejemplo, independientemente, R^{8a} y R^{8b} son seleccionados de (i) o (ii) como sigue:
- (i) R^{8a} y R^{8b} está cada uno independientemente seleccionados de (a) hidrógeno; (b) alquilo(C_1-C_6); (c) fenilo; (d) alquilo(C_1-C_6) sustituido con arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo, alquil(C_1-C_6);
- 35
- 40
- 45

C₆)carbamoilo, dialquil(C₁-C₆)carbamoilo, cicloalquil(C₃-C₇)carbamoilo, o heterocicliil(C₃-C₇)carbamoilo; (e) alquilo(C₁-C₆) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; o (f) cicloalquilo(C₃-C₇); o

5 (ii) cada R^{8a} y R^{8b}, junto con el N al que están unidos, independientemente puede formar un anillo de 3 a 8 átomos saturado o insaturado que contiene opcionalmente uno o más átomos de O o S, o uno o más átomos de N adicionales, en el anillo;

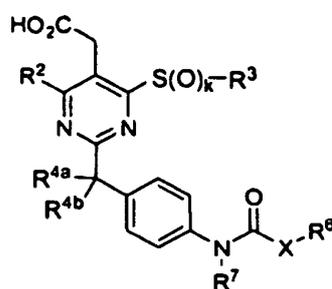
cada R⁹ es independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo(C₁-C₆); (c) fenilo o (d) alquilo(C₁-C₆) sustituido con arilo, alcoxi o mono-, di- o tri-halógeno;

k es 0, 1 ó 2;

m es 1, 2, 3 o 4; y

10 n es 0, 1 ó 2.

En otro realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos descritos en la presente solicitud tienen la fórmula III:



III

o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

15 X es un enlace sencillo, -O (CH₂)_p o -NR⁹(CH₂)_p;

R⁷ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

p es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁶, R^{8a} y R^{8b} son como se definieron en otras partes de la presente solicitud.

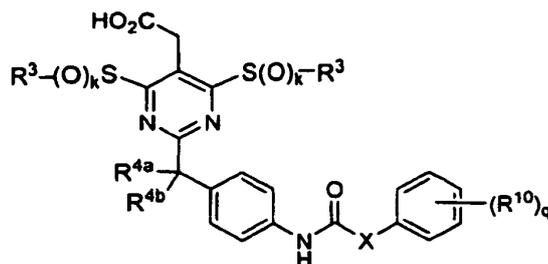
En una realización, cada R³ es independientemente alquilo(C₁-C₆).

20 En otra realización, R² es S-alquilo(C₁-C₆) y R⁷ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno.

En otra realización, R⁶ es arilo o heteroarilo, en la que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) -NR^{8a}R^{8b}; (f) -C(O)R⁹; (g) -C(O)NR^{8a}R^{8b}; (h) -OC(O)NR^{8a}R^{8b}; (i) -NR⁷C(O)OR⁹; (j) -NR⁷C(O)R⁹; (k) -C(O)OR⁹; (l) guanidino; (m) heterocicliilo; (n) fenilo; (o) feniloxi; (p) bencilo; (q) benciloxi; (r) sulfamoilo; (s) alquil(C₁-C₆)sulfonilo; (t) alquil(C₁-C₆)aminosulfonilo; (u) dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo; (v) alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri- halógeno; (w) (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; y (x) alquil(C₁-C₆)tio opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno.

25 En otra realización, R⁷, R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo(C₁-C₆).

30 En una realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en esta solicitud tienen la fórmula IV:



IV

o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

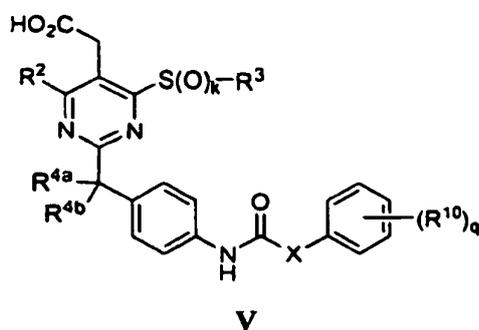
cada R^3 es independiente alquilo(C_1-C_6);

cada R^{10} es independientemente (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) $-NR^{8a}R^{8b}$; (f) $-C(O)R^9$; (g) $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$; (h) $OC(O)NR^{8a}R^{8b}$; (i) $-NR^7C(O)OR^9$; (j) $-NR^7C(O)R^9$; (k) $-C(O)OR^9$; (l) guanidino; (m) heterocicilo; (n) fenilo; (o) feniloxi; (p) bencilo; (q) benciloxi; (r) sulfamoilo; (s) alquil(C_1-C_6)sulfonilo; (t) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (u) dialquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (v) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri- halógeno; (w) (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; y (x) alquil(C_1-C_6)tio opcionalmente sustituido con mono-, di-, tri-halógeno;

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

R^{4a} , R^{4b} y X son como se definieron en otras partes de la presente solicitud.

En otra realización, los compuestos para utilizar en las composiciones y métodos proporcionados en esta solicitud tienen la fórmula V:



o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^2 es hidrógeno o halógeno;

R^3 es alquilo(C_1-C_6);

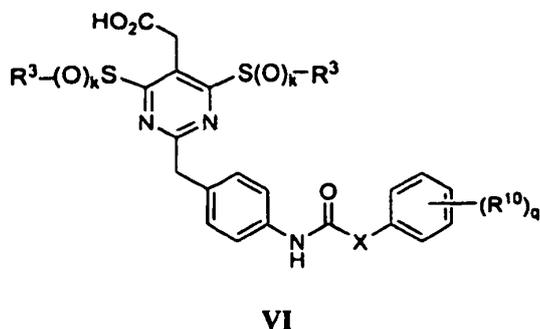
cada R^{10} es independientemente (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) $-NR^{8a}R^{8b}$; (f) $-C(O)R^9$; (g) $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$; (h) $OC(O)NR^{8a}R^{8b}$; (i) $-NR^7C(O)OR^9$; (j) $-NR^7C(O)R^9$; (k) $-C(O)OR^9$; (l) guanidino; (m) heterocicilo; (n) fenilo; (o) feniloxi; (p) bencilo; (q) benciloxi; (r) sulfamoilo; (s) alquil(C_1-C_6)sulfonilo; (t) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (u) dialquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (v) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri- halógeno; (w) (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; y (x) alquil(C_1-C_6)tio opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno;

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

R^{4a} , R^{4b} y X son como se definieron en otras partes de la presente solicitud.

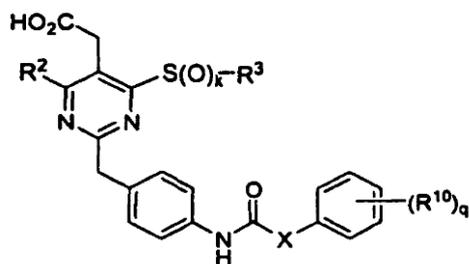
En una realización, R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno.

En otra realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en esta solicitud tienen la fórmula VI:



o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^{10} , X y q son como se definieron en otras partes en esta solicitud.

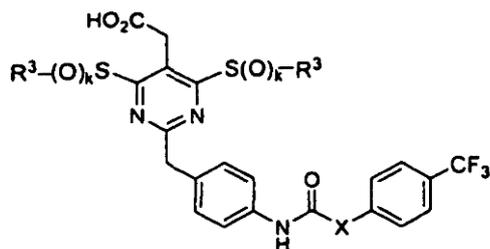
En otra realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en esta solicitud tienen la fórmula VII:



VII

o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde. R^2 , R^{10} , X y q son como se definieron en otras partes de la presente solicitud.

- 5 En ciertas realizaciones, cada R^{10} es independientemente (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) $-NH_2$; (f) $-NH$ alquilo(C_1-C_6); (g) $-N$ alquilo(C_1-C_6)₂; (h) $-C(O)$ alquilo(C_1-C_6); (i) $-CO_2H$; (j) $-NHC(O)$ alquilo(C_1-C_6); (k) $-C(O)O$ alquilo(C_1-C_6); (l) fenilo; (m) fenilo; (n) bencilo; (o) bencilo; (p) sulfamoilo; (q) alquil(C_1-C_6)sulfonilo; (r) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (s) dialquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (t) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con mono-, di- o trihalógeno; (u) (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di o trihalógeno; o (v) alquil(C_1-C_6)tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno.
- 10 En otra realización, los compuestos para su uso en los métodos y composiciones proporcionados en la presente solicitud tiene la fórmula VIII:



VIII

o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es como se definió en otra parte en esta solicitud.

- 15 En otra realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en esta solicitud tiene la fórmula IX:



IX

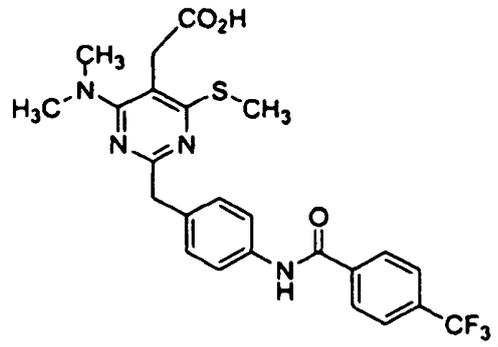
o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^2 es hidrógeno o halógeno; y

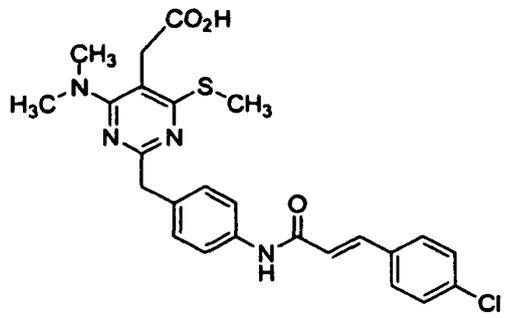
- 20 X es como se definió en otra parte de esta solicitud.

En otra realización, X es un enlace sencillo, $-OCH_2$ o $-NH$.

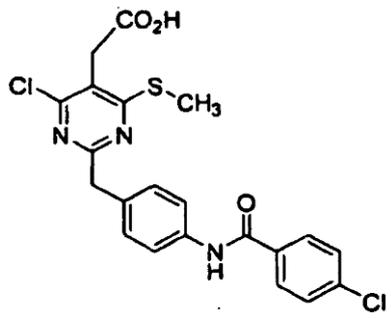
En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en esta solicitud tiene la fórmula:



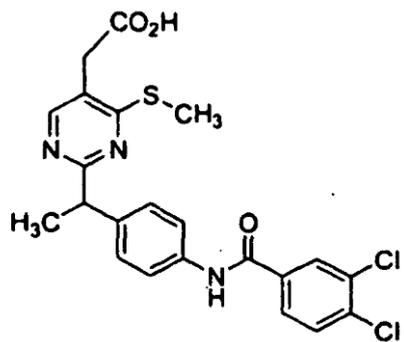
En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



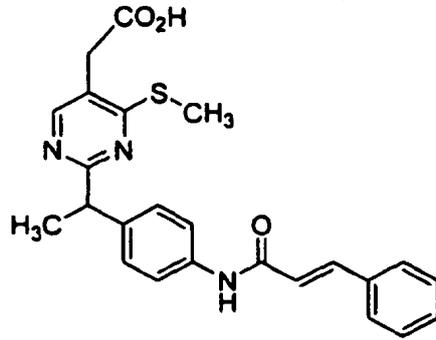
5 En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



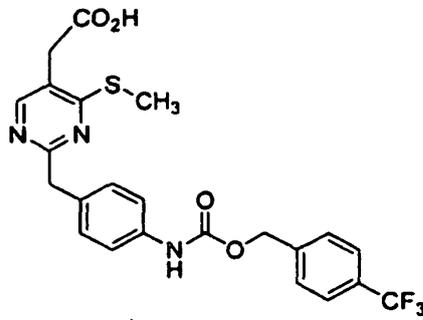
En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



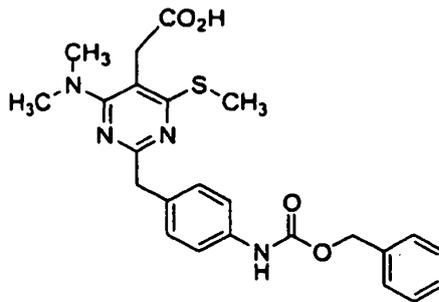
En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



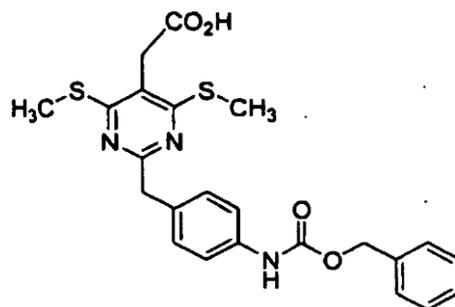
5 En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



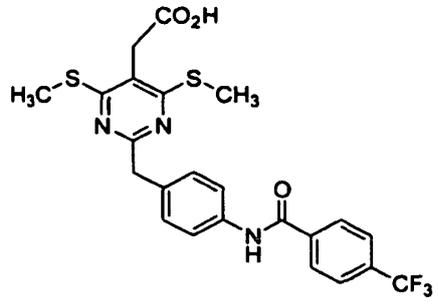
En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



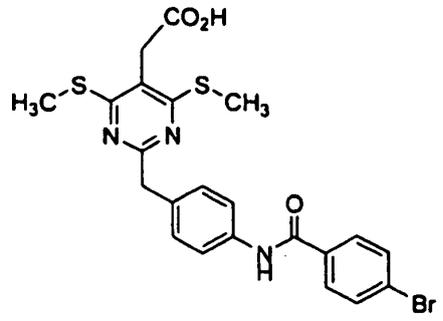
10 En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



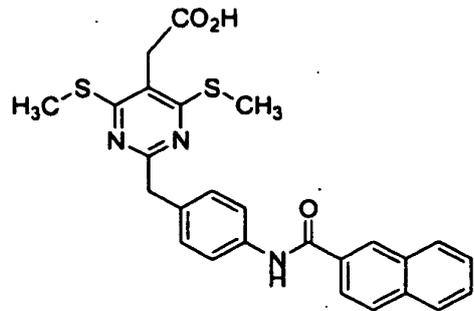
En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



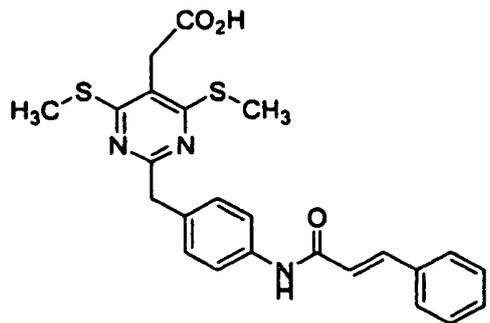
5 En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



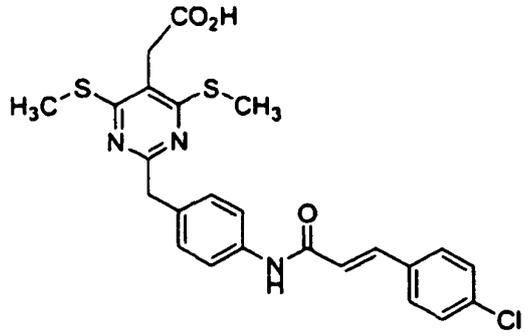
En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



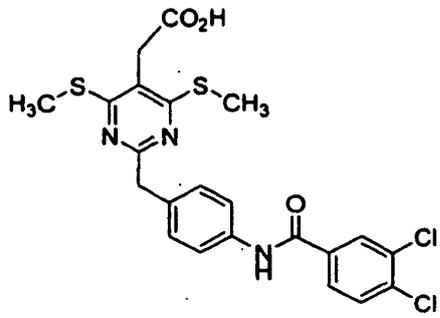
10 En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



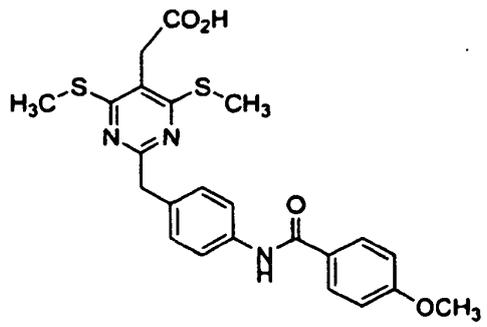
En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



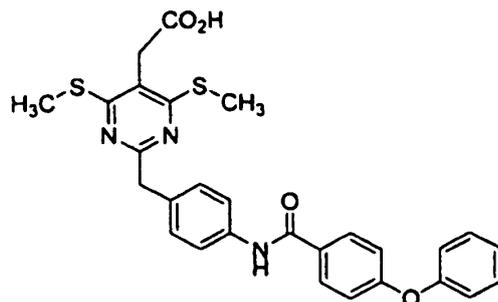
5 En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



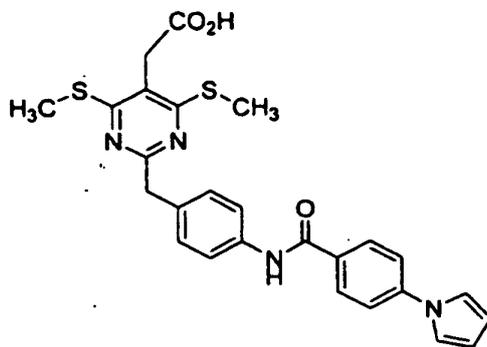
En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



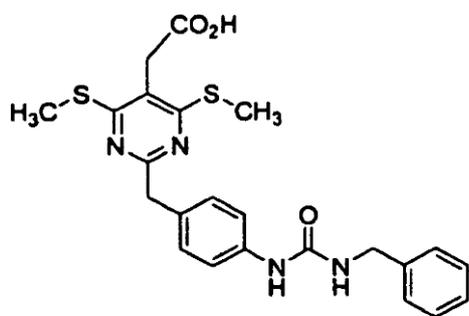
10 En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



5 En otra realización, el compuesto para su uso en las composiciones y métodos descritos en esta solicitud tiene la fórmula:



10 Los compuestos proporcionados en esta solicitud pueden existir en un continuo de estados sólidos que van desde totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo rango a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. Normalmente tales materiales no dan patrón de difracción de rayos X distintivos y, mientras que exhiben las propiedades de un sólido, son más formalmente descritos como un líquido. Al calentarse, se produce un cambio de las propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden ("transición vítrea"). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X característico con picos definidos. Esos materiales cuando se calientan suficientemente exhibirán también las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden (punto de fusión).

15 Los compuestos proporcionados en esta solicitud también pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. Una forma de solvato proporcionado en esta solicitud, por ejemplo, incluye hidratos. Un sistema de clasificación actualmente aceptado para los hidratos orgánicos es uno que define el sitio aislado, canal o hidratos coordinados de ión metálico, véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids por K. R. Morris (Editor. H. G. Brittain, CRC, 1999). Hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí por moléculas orgánicas intercaladas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en los canales de la red donde están junto a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados a iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ión metálico.

20 Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida Independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua están débilmente unidos, como en el caso de los solvatos de canal y de compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de las condiciones de humedad y secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

30 También se incluye dentro del alcance de esta solicitud los metabolitos de los compuestos proporcionados en esta solicitud, es decir, compuestos formados *in vivo* después de la administración de un compuesto proporcionado en esta solicitud. Algunos ejemplos de metabolitos proporcionados en esta solicitud incluyen

(i) cuando el compuesto contiene un grupo metilo, sus derivados de hidroximetilo (-CH₃ → -CH₂OH);

(ii) cuando el compuesto contiene un grupo alcoxi, sus derivados de hidroxilo (-OR → -OH);

(iii) cuando el compuesto contiene un grupo amino terciario, sus derivados de amino secundario, $(-NR^1R^2 \rightarrow -NHR^1$ o $-NHR^2)$;

(iv) cuando el compuesto contiene un grupo amino secundario, uno de sus derivados primarios $(-NHR_1 \rightarrow -NH_2)$;

(v) cuando contiene un resto de fenilo, uno de sus derivados de fenol $(\cdot F \rightarrow FOH)$; y

5 (vi) cuando el compuesto contiene un grupo amida, uno de sus derivado del ácido carboxílico $(\cdot CONH_2 \rightarrow -COOH$; $-COOR \rightarrow -COOH)$.

Los compuestos proporcionados en esta solicitud pueden contener centros quirales. Tales centros quirales pueden ser de configuración (R) o configuración (S), o pueden ser una mezcla de los mismos. Así, los compuestos proporcionados en esta solicitud pueden ser enantioméricamente puros, o ser mezclas de diastereoisómeros o diastereómeros. Cuando un compuesto proporcionado en esta solicitud contiene un grupo alqueno o un grupo alqueno, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede producirse isomerismo tautómero ('tautomería'). Esto puede tomar la forma de tautomería de protones en los compuestos que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomería.

Debe entenderse que centros quirales de los compuestos proporcionados en esta solicitud podrán someterse a epimerización *in vivo*. Como tal, alguien con conocimiento de la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para los compuestos que sufren epimerización *in vivo*, a la administración de la sustancia en su forma (S).

20 Incluido en el ámbito de la presente solicitud están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos proporcionados en la presente solicitud, incluyendo compuestos que exhiben más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos. También incluyen sales de ácido o base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *l*-lisina, o racémicos, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

25 Los isómeros *cis/trans* pueden ser separados por técnicas convencionales bien conocidas por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, la cromatografía y la cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de los enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado), por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento quiral (HPLC).

30 Alternativamente, el racémico (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso donde el compuesto de Fórmula I contiene un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla resultante de diastereoisómeros puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómero(s) pueden convertirse en el correspondiente enantiómero(s) puro por medios conocidos por una persona calificada.

35 Los compuestos quirales proporcionados en esta solicitud (y sus precursores quirales) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida mediante cromatografía, normalmente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil compuesta por hidrocarburos, incluyendo heptano o hexano que contiene entre 0 y 50% en volumen de isopropanol en una realización, de 2% a 20% en otra realización, y de 0 a 5% en volumen de una alquilamina, en una realización 0,1% de dietilamina. La concentración del eluido produce la mezcla enriquecida.

40 Cuando cualquier racémico cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racémico verdadero) mencionado en el cual se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado donde se producen dos formas de cristales en cantidades equimolares, cada uno comprende un solo enantiómero.

45 Mientras que ambas formas de cristal presentes en una mezcla racémica tienen idénticas propiedades físicas, pueden tener diferentes propiedades físicas en comparación con el verdadero racémico. La mezcla racémica puede separarse por técnicas convencionales conocidas por aquellos especializados en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* por E. I. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

También se proporciona en esta solicitud compuestos de pirimidinas alquilsustituidas enriquecidas isotópicamente.

50 El enriquecimiento isotópico (por ejemplo, deuteración) de productos farmacéuticos para mejorar los perfiles farmacocinéticos ("PK"), farmacodinámicos ("PD") y de toxicidad, se ha demostrado anteriormente con algunos tipos de fármacos. Véase, por ejemplo, Lijinsky *et al.*, *Food Cosmet. Toxicol.*, 20:393 (1982); Lijinsky *et al.*, *J. Nat Cancer Inst.*, 69:1127 (1982); Mangold *et al.*, *Mutation Res* 308:33 (1994); Gordon *et al.*, *Drug Metab Dispos.*, 15:589 (1987); Zello *et al.*, *Metabolism*, 43:487 (1994); Galety *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 27:388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117:191 (1999).

55 El enriquecimiento isotópico de un fármaco puede utilizarse, por ejemplo, para (1) reducir o eliminar metabolitos no deseados, (2) aumentar la semivida del fármaco principal, (3) disminuir el número de dosis necesarias para lograr un efecto deseado, (4) reducir la cantidad de una dosis necesaria para conseguir un efecto deseado, (5) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forma alguno y/o (6) disminuir la producción de metabolitos nocivos en tejidos

específicos y/o crear un fármaco más eficaz y/o un medicamento más seguro para terapia de combinación, tanto si es la terapia de combinación intencionada como si no lo es.

La sustitución de un átomo por uno de sus isótopos a menudo dará como resultado un cambio en la velocidad de reacción de una reacción química. Este fenómeno se conoce como el efecto isotópico cinético ("KIE"). Por ejemplo, si un enlace C-H es roto durante una etapa limitante de la velocidad en una reacción química (es decir, el paso con la máxima energía de estado de transición), la sustitución de deuterio para ese hidrógeno provocará una disminución en la velocidad de reacción y ralentizará el proceso. Este fenómeno se conoce como el efecto de isótopo cinético de deuterio "DKIE" (Deuterium kinetic Isotope Effect ("DKIE")). (Véase, por ejemplo Foster *et al.*, *Adv. Drug Res.*, vol. 14, páginas. 1-36 (1985); Kushner *et al.*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 77, páginas 79-88 (1999))

La magnitud del DKIE puede expresarse como la relación entre la velocidad de una reacción dada en la que un enlace C-H se rompe y la misma reacción donde se sustituye el hidrógeno por deuterio. El DKIE oscila entre aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) y números muy grandes, como de 50 o más, lo que significa que la reacción puede ser cincuenta o más veces más lenta cuando se sustituye el hidrógeno por deuterio. Valores altos de DKIE pueden deberse en parte a un fenómeno conocido como tunelado, que es una consecuencia del principio de incertidumbre. El tunelado se atribuye a la pequeña masa de un átomo de hidrógeno y se produce porque los estados de transición que implican un protón pueden a veces formarse en ausencia de la energía de activación necesaria. Dado que el deuterio tiene más masa que el hidrógeno, estadísticamente tiene una probabilidad mucho menor de sufrir este fenómeno.

El tritio "T" es un isótopo radiactivo del hidrógeno, utilizado en la investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y radiofármacos. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso atómico cerca de 3. Se produce naturalmente en el medio ambiente en muy bajas concentraciones, más comúnmente como T₂O. El tritio se desintegra lentamente (semivida = 12,3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar la capa externa de la piel humana. La exposición interna es el principal peligro asociado con este isótopo, pero debe ser ingerido en grandes cantidades para que suponga un riesgo significativo para la salud. En comparación con el deuterio, debe consumirse una menor cantidad de tritio antes de que se llegue a un nivel peligroso. La sustitución de tritio ("T") por hidrógeno origina todavía un enlace más fuerte que por deuterio y da efectos de isótopo numéricamente más grandes. Del mismo modo, la sustitución de isótopos de otros elementos, incluyendo pero no limitado a, ¹³C o ¹⁴C por carbono, ³³S, ³⁴S, ³⁶S por azufre, ¹⁵N por nitrógeno y ¹⁷O o ¹⁸O por oxígeno, proporcionará efectos isotópicos cinéticos similares.

Por ejemplo, el DKIE fue usado para disminuir la hepatotoxicidad del halotano por medio de presumiblemente limitar la producción de especies reactivas como el cloruro de trifluoroacetilo. Sin embargo, este método puede no ser aplicable a todas las clases de fármacos. Por ejemplo, la incorporación de deuterio puede conducir a la conmutación metabólica. El concepto de conmutación metabólica afirma que los xenógenos cuando son secuestrados por enzimas de la fase I, pueden enlazar transitoriamente y enlazar en una variedad de conformaciones antes de la reacción química (por ejemplo, oxidación). Esta hipótesis es apoyada por el relativamente gran tamaño de los bolsillos de enlace en muchos enzimas de la fase I y la naturaleza promiscua de muchas reacciones metabólicas. La conmutación metabólica potencialmente puede conducir a diferentes proporciones de metabolitos conocidos así como a metabolitos totalmente nuevos. Este nuevo perfil metabólico puede impartir más o menos toxicidad.

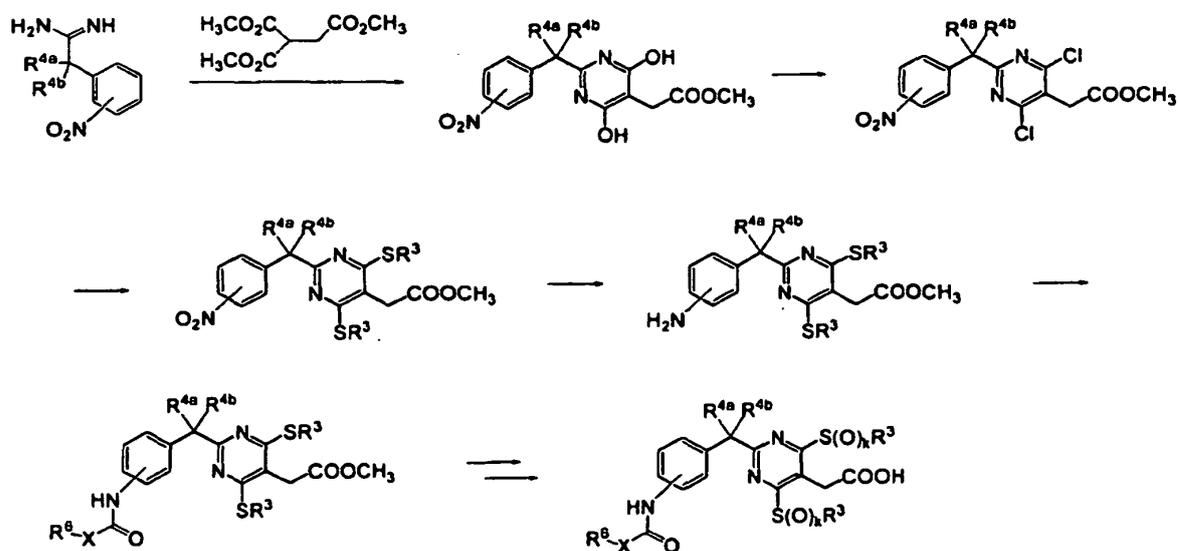
El cuerpo de un animal expresa una variedad de enzimas con el fin de eliminar sustancias extrañas, tales como agentes terapéuticos, de su sistema de circulación. Ejemplos de tales enzimas incluyen las enzimas del citocromo P450 ("CYPs"), esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoaminooxidasas, que reaccionan con y convierten estas sustancias extrañas en productos intermedios más polares o metabolitos para la excreción renal. Algunas de las reacciones metabólicas más comunes de los compuestos farmacéuticos involucran la oxidación del enlace carbono-hidrógeno (C-H) tanto a un enlace pi-(C-C) carbono-carbono como a un enlace (C-O) carbono-oxígeno. Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables bajo condiciones fisiológicas y pueden tener sustancialmente diferentes perfiles farmacocinéticos farmacodinámicos y de toxicidad aguda y crónica en relación a los compuestos de origen. Para muchos de los medicamentos, tales oxidaciones son rápidas. Por lo tanto, estos medicamentos a menudo requieren la administración de múltiples o altas dosis diarias.

Por lo tanto, el enriquecimiento isotópico en ciertas posiciones de un compuesto proporcionado en esta solicitud producirá un KIE detectable que afectará a los perfiles farmacocinéticos, farmacológicos y/o toxicológicos de un compuesto proporcionado en esta solicitud en comparación con un compuesto similar que tenga una composición isotópica natural.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

Los compuestos proporcionados en esta solicitud están comercialmente disponibles o puede ser preparados por reacciones químicas rutinarias conocidas por alguien experto en la técnica. Se ilustran a continuación esquemas generales para la preparación de los compuestos de los ejemplos:

Esquema 1: Preparación de compuestos de bis-alkiltio pirimidinas.



Acetato de metil 2-(4-nitrobenzil)-4,6-bis-tiometilpirimidin-5-ilo (1):



5 Se agregó a una suspensión de acetato de metil 4,6-dicloro-2-(4-nitrobenzil)pirimidin-5-ilo (10,00 g, 28,08 mmoles) en etanol (100 ml), tiourea (6,42 g, 84,30 mmoles) y la suspensión resultante se sometió a reflujo durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente antes de enfriarla a 4° C durante 18 horas. La suspensión espesa marrón resultante se filtró y el pastel de filtro recogido se suspendió en éter de diisopropilo (100 ml), se filtró y se secó al aire. El intermedio de clorhidrato de tiouronio amarillo brillante así obtenido se suspendió en agua (40 ml) y se trató con una solución de hidróxido de sodio 3N hasta obtener una solución transparente (30 ml). Se introdujo yodometano (5,25 ml, 84,30 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 horas. La subsiguiente suspensión gris fue filtrada y el pastel de filtro se disolvió en acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y el filtrado se trató con éter de diisopropilo hasta que no se observó más precipitación. Los sólidos separados se recogieron por aspiración y se lavaron con éter de diisopropilo para proporcionar el acetato de metil 2-(4-nitrobenzil)-4,6-bis-tiometilpirimidin-5-ilo (1) como un polvo blanco (6,87 g, 86%).

Acetato de metil 2-(4-aminobencil)-2-(4,6-bis-tiometilpirimidin-5-ilo (2):

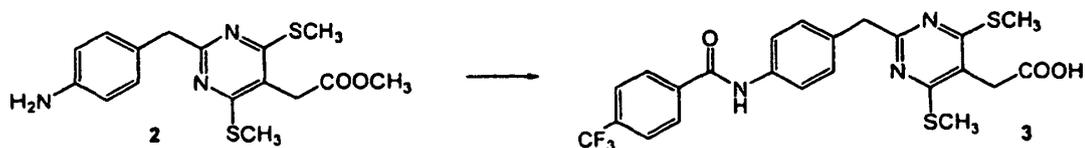


20 Se trató una suspensión del compuesto 1 (0,50 g, 1,32 mmoles) en metanol (15 ml) con cloruro amónico (0,27 g; 4,97 mmoles), zinc en polvo (0,93 g, 14,20 mmoles) y agua (1 ml). La subsiguiente suspensión gris fue calentada a 80° C durante 1 hora y se permitió que se enfriara a temperatura ambiente. Se agregó una espátula de Celite y, a continuación, se filtró a través de un filtro de Celite. El residuo se enjuagó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar una pasta blanca que fue resuspendida en acetato de etilo, lavada con salmuera, secada sobre sulfato magnésico anhidro, filtrada y concentrada al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite marrón claro. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20% acetato de etilo en hexanos proporcionó un aceite espeso que se solidificó al reposar a temperatura ambiente. La trituración con acetate de etilo y hexanos dio el

25

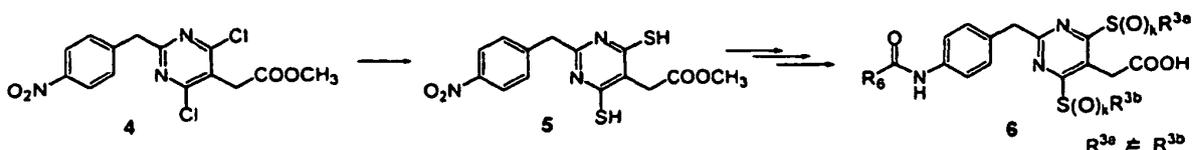
acetato de metil 2-(4-aminobencil)-2-(4,6-bis-tiometilpirimidin-5-ilo) (2) como un polvo blanco que se recogió por succión (0,43 g, 93%).

Ácido (4,6-bis-tiometil-2-(4-(4-trifluorometilbenzoil)amino-bencil)pirimidin-5-il)acético (3):



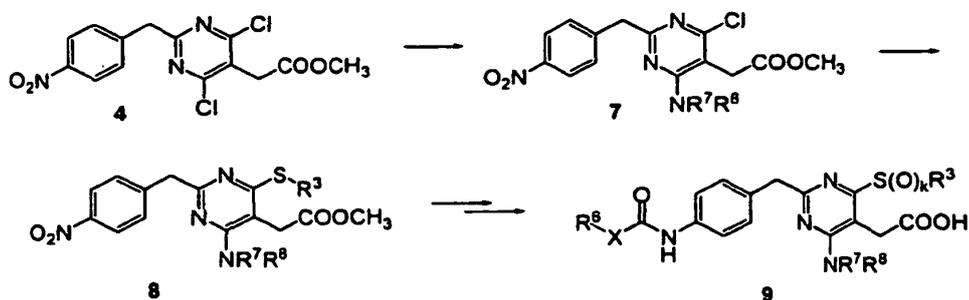
- 5 Se trató una solución del compuesto 2 (0,14 g, 0,40 mmoles) en diclorometano (5 ml) con trietilamina (0,06 ml, 0,44 mmoles) y luego se refrigeró en un baño de hielo. A esto se agregó el cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo (0,07 ml, 0,44 mmoles) gota a gota y se dejó que la mezcla de reacción resultante se calentara a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue repartida entre diclorometano y agua. La capa orgánica separada fue lavada secuencialmente con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, secada con sulfato sódico anhidro, filtrada y concentrada *in vacuo* para proporcionar el producto bruto como un polvo blanco que se trituró con diclorometano y éter de diisopropilo y se recogió por succión. Una alícuota de esto (0,11 g) fue disuelta en tetrahidrofurano (8 ml) y tratada con hidróxido sódico 1N (2 ml) seguido de suficiente cantidad de metanol hasta lograr una mezcla homogénea (ca. 0,5 ml). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, se eliminaron los componentes volátiles al vacío y la suspensión blanca así obtenida fue diluida con agua (1 ml), refrigerada en un baño de hielo y acidificada con ácido clorhídrico 3N hasta ser levemente ácida (Ph ~ 5). Los sólidos separados así obtenidos fueron recogidos por succión, lavados con agua y secados al vacío para proporcionar el ácido (4,6-bis-tiometil-2-(4-(4-trifluorometilbenzoil)amino-bencil)pirimidin-5-il)acético (3) (0,08 g, 80%) como un polvo blanco.

Esquema 2: Preparación de compuestos de bis-alquiltio pirimidina asimétricos.



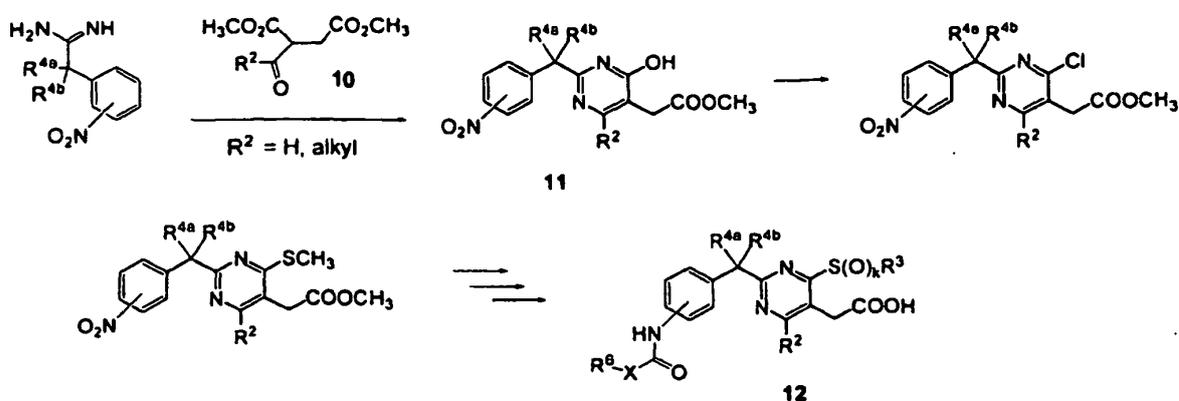
- 20 Compuestos de fórmula 6 pueden ser preparados por reacción del compuesto 4 con tiourea a reflujo en metanol, se trata el producto con NaOH_(acuoso) 1N, seguido de acidificación con AcOH para producir el compuesto 5. La gasificación del compuesto 5, seguida de tratamiento secuencial con 1 equivalente cada uno de diferentes agentes alquilantes debería dar compuestos asimétricos donde $R^{3a} \neq R^{3b}$. Reacciones posteriores según el esquema 1 anterior dan los compuestos finales de fórmula 6.

Esquema 3: Preparación de compuestos de 4-amino-6-tio pirimidina.



- 30 Compuestos de fórmula 9 pueden ser preparados por los siguientes pasos. La reacción del compuesto 4 con una amina de la fórmula HNR^7R^8 en acetonitrilo a temperatura ambiente proporciona compuestos de fórmula 7, que pueden convertirse en compuestos de fórmula 8 (tiourea, MeOH, reflujo; después NaOH 1N, agente alquilante) y compuestos de fórmula 9 como en los esquemas 1 y/o 2.

Esquema 4: Preparación de compuestos adicionales 4-sustituidos-6-tio pirimidina.

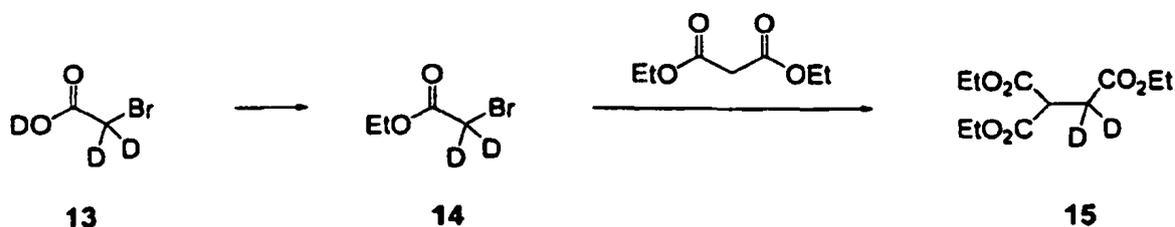


Los compuestos de fórmula **12** pueden ser preparados sustituyendo $(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ con un compuesto de fórmula **10** en el primer paso del esquema 1. La reacción de compuestos de fórmula **11** según los pasos restantes del esquema 1 producirá compuestos de fórmula **12**.

5 Preparación de compuestos isotópicamente enriquecidos.

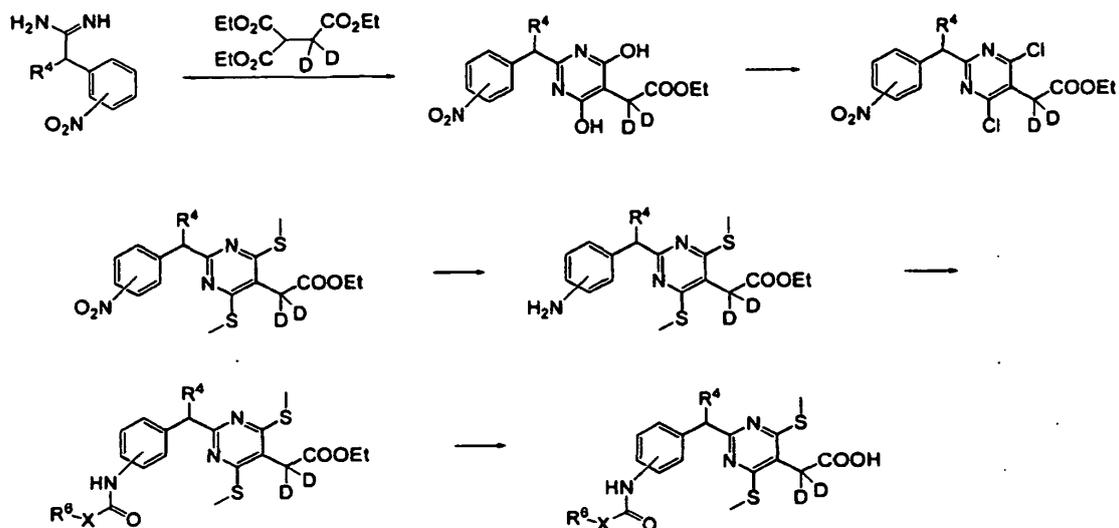
Análogos isotópicamente enriquecidos de los compuestos proporcionados en esta solicitud pueden ser generalmente preparados de conformidad con los procedimientos indicados anteriormente, en donde uno o más de los reactivos utilizados se sustituirán por un reactivo isotópicamente enriquecido. Los reactivos isotópicamente enriquecidos estarán comercialmente disponibles o pueden ser preparados por reacciones químicas rutinarias conocidas a una persona con habilidad en la técnica. Esquemas generales para la preparación de compuestos isotópicamente enriquecidos ejemplares son ilustrados a continuación:

Esquema 5: preparación de análogos de deuterio.

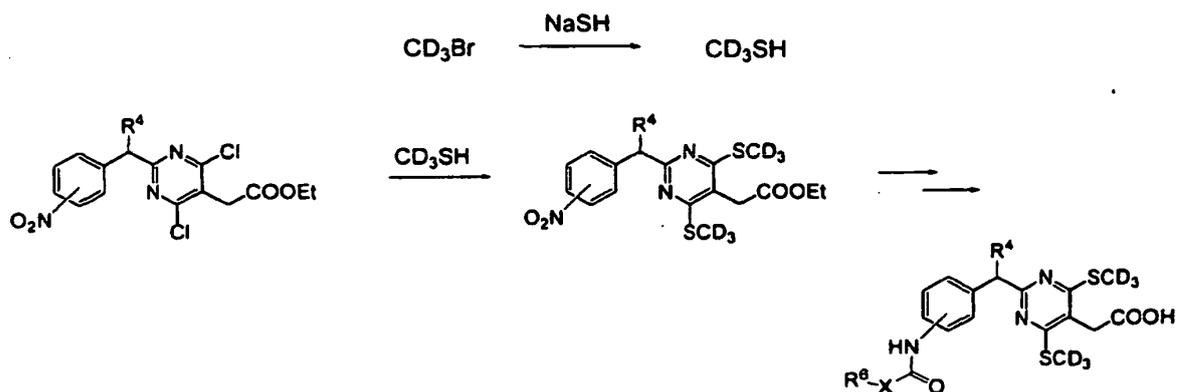


El compuesto de fórmula **15** puede ser preparado, por ejemplo, por esterificación del compuesto comercialmente disponible **13** al compuestos **14**, seguido de la reacción del compuesto **14** con malonato de dietilo.

Compuestos *bis*-alquiltio pirimidina deuterados, se preparan, a continuación, sustituyendo $(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ con el compuesto **15** en el primer paso del esquema 1, como se muestra a continuación:



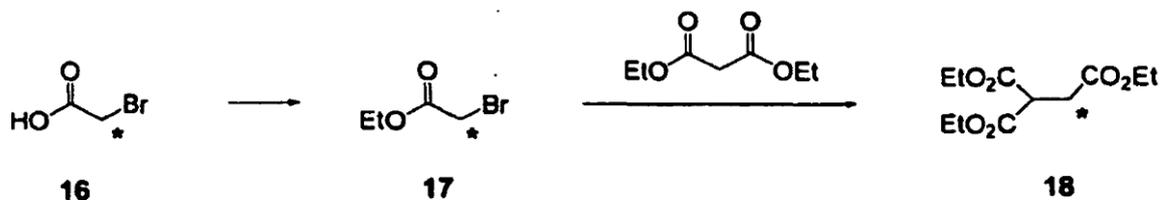
Alternativamente, compuestos *bis*-alquiltio pirimidina deuterados pueden ser preparados a partir de yodometano-d3 o bromometano-d3 comercialmente disponibles seguido de los pasos adecuados del esquema 1 como se muestra a continuación:



5 El deuterio también puede ser incorporado en los compuestos proporcionados en esta solicitud en diversas posiciones que tengan un protón intercambiable (como la amina N-H y el hidroxilo O-H), a través del intercambio de equilibrio de protón-deuterio. Métodos de introducción de deuterio a través del intercambio de protón-deuterium son conocidos en la técnica.

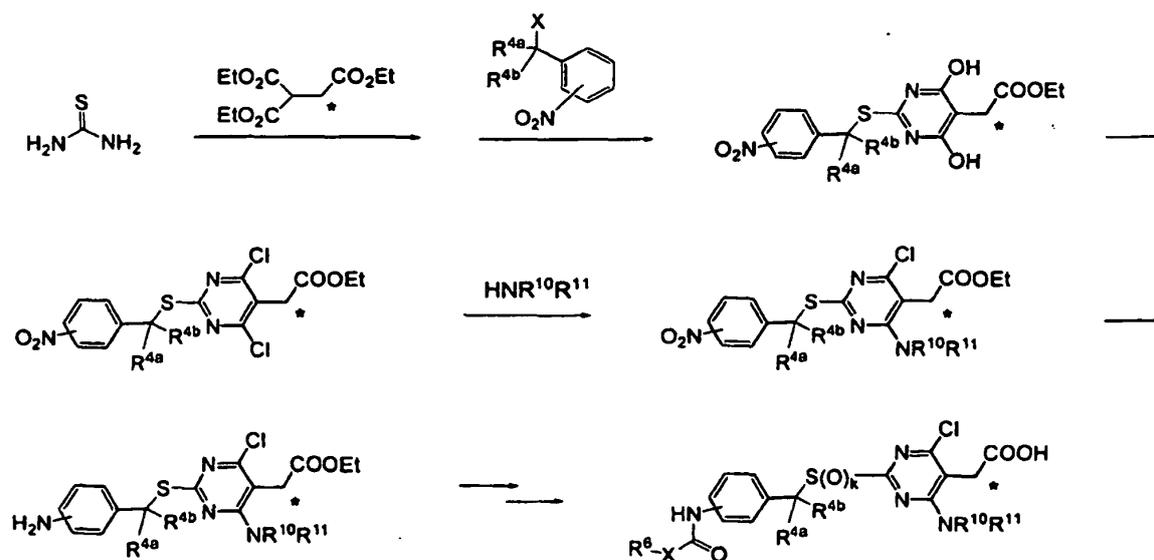
10 Preparación de análogos de carbono-13.

* = ¹³C



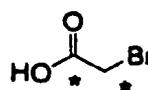
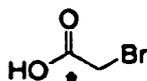
El compuesto de fórmula 18 puede ser preparado, por ejemplo, por esterificación del compuesto comercialmente disponible 16 al compuesto 17, seguido por la reacción del compuesto 17 con malonato de dietilo.

15 Análogos de carbono-13 de los compuestos *bis*-alquiltio pirimidina proporcionados en esta solicitud son entonces preparados sustituyendo (CH₃CO₂)₂CHCH₂CO₂CH₃) con el compuesto 18 en el primer paso del esquema 1, como se muestra a continuación:



Como alternativa, puede utilizarse el procedimiento del esquema 6 para preparar análogos de carbono-13 de compuestos *bis*-alquiltio pirimidina adicionales proporcionados en esta solicitud mediante los siguientes reactivos comercialmente disponibles:

* = ^{13}C



5 Los procedimientos de los esquemas 5 y 6 son sólo ejemplos de procedimientos que pueden utilizarse para preparar análogos isotópicamente enriquecidos de los compuestos proporcionados en esta solicitud. Análogos isotópicamente enriquecidos adicionales de los compuestos proporcionados en esta solicitud pueden ser preparados mediante reacciones químicas rutinarias de reactivos isotópicamente enriquecidos que están comercialmente disponibles y/o pueden ser preparados por reacciones químicas rutinarias conocidas a personas con habilidad en la técnica.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Se proporciona también en esta solicitud una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en esta solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero del mismo, como ingrediente farmacéuticamente activo, en combinación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. La elección de excipiente, en gran medida, depende de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad del ingrediente activo, y la naturaleza de la forma de la dosis. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden suministrarse en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiple. Las formas de dosificación unitaria, como se usa en esta solicitud, se refieren a unidades discretas físicamente aptas para administración a sujetos humanos y animales envasadas individualmente como es conocido en la técnica. Cada unidad de dosis contiene una cantidad predeterminada del ingrediente o ingredientes activos suficiente(s) para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los vehículos o excipientes farmacéuticos requeridos. Ejemplos de formas de dosificación unitaria incluyen ampollas, jeringas y comprimidos y cápsulas envasados individualmente. Las formas de dosificación unitaria pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitaria idénticas empaquetadas en un único recipiente para administrarse en forma de formas de dosificación unitaria segregadas. Ejemplos de formas de dosificación múltiple incluyen frascos, botellas de comprimidos o cápsulas o botellas de pintas o galones.

Los compuestos proporcionados en esta solicitud pueden ser administrados solos o en combinación con uno o varios otros compuestos proporcionados en esta solicitud, o uno o varios otros ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en esta solicitud pueden formularse en diversas formas de dosificación para la administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse como un forma de dosificación de liberación modificada, incluyendo retrasada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, orientada, de liberación programada y formas de dosificación de retención gástrica. Estas formas de dosificación pueden ser preparadas de acuerdo con

métodos convencionales y técnicas conocidas a aquellos especializados en la técnica (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., editores, Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden ser administradas a la vez, o varias veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis exacta y la duración del tratamiento pueden variar con la edad, peso y condición del paciente a tratar, y pueden determinarse empíricamente mediante protocolos de pruebas conocidos o por extrapolación de las pruebas *in vivo* o *in vitro* o datos de diagnóstico. Además, se entiende que para cualquier individuo específico se deben ajustar los regímenes de dosis específicos individuales con el tiempo según las necesidades individuales y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

A. Administración oral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud podrán proporcionarse en formas de dosificación sólida, semisólida o líquida para administración oral. Como se utiliza en esta solicitud, la administración oral también incluye administración bucal, lingual y sublingual. Formas de dosificación oral adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, comprimidos, cápsulas, píldoras, troches, tabletas, pastillas, cachets, pelets, chicles medicamentosos, gránulos, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones, obleas, rociados, elixires y jarabes. Además del ingrediente o ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o varios vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero no limitados a, aglutinantes, rellenos, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración de tintes, agentes edulcorantes y agentes saborizantes.

Los aglutinantes o granulantes imparten cohesión a un comprimido para garantizar que el comprimido permanece intacto tras la compresión. Aglutinantes o granulantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, tales como el almidón de maíz, almidón de patata y almidón pre-gelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como la sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa; gomas naturales y sintéticas, como la acacia, ácido algínico, alginatos, extracto de musgo irlandés, goma de Panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactan de alerce, tragacanto en polvo y goma guar; celulosas, tales como la etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de las mismas. Rellenos adecuados incluyen, pero no están limitados a, talco, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o relleno puede estar presente desde alrededor de 50 a alrededor de 99% en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud.

Diluyentes apropiados incluyen, pero no se limitan a, el fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco y azúcar en polvo. Determinados diluyentes, tales como el manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir propiedades a algunos comprimidos que permitan la desintegración en la boca al masticar. Tales comprimidos pueden utilizarse como comprimidos masticables.

Desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan al agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como la goma guar y Veegum HV; pulpa de cítrico; celulosas entrecruzadas, tales como croscarmelosa; polímeros entrecruzados, tales como crospovidona; almidones entrecruzados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tal como almidón glicolato de sodio; polacrilina potásica; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de yuca y almidón pregelatinizado; arcillas; alinea; y sus mezclas. La cantidad de desintegrante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud varía con el tipo de formulación y es fácilmente discernible por las personas con habilidad ordinaria en la técnica. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden contener desde alrededor de 0,5 a alrededor del 15% o de aproximadamente 1 a alrededor del 5% en peso de un desintegrante.

Lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato cálcico; estearato magnésico; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como el behenato de glicerilo y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; lauril sulfato sódico; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de zinc; oleate de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; lycopodium; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA); y mezclas de las mismas. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden contener alrededor de 0,1 a alrededor de 5% en peso de un lubricante.

Deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA), y talco libre de asbestos. Agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD & C aprobados, certificados, solubles en agua, y colorantes FD & C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina y lacas de colorantes y sus mezclas. Una laca de colorante es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua con un óxido

hidratado de un metal pesado, resultando en una forma insoluble del colorante. Agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas, tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de agradable sabor, tales como menta piperita y salicilato de metilo. Agentes edulcorantes incluyen la sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tales como la sacarina y el aspartamo.

5 Agentes emulsionante adecuados incluyen la gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos, tales como monooleate de sorbitano de polioxietileno 20 (TWEEN® 20), monooleate de sorbitano de polioxietileno 80 (TWEEN® 80) y oleato de trietanolamina. Agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

10 Conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleate de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol, y polioxietileno lauril éter. Disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico, y jarabes. Ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y el aceite de semillas de algodón. Ácidos orgánicos incluyen el ácido cítrico y el tartárico. Fuentes de anhídrido carbónico incluyen bicarbonato sódico y carbonato sódico.

15 Debe entenderse que muchos vehículos y excipientes pueden servir varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden ser proporcionadas como comprimidos, triturados de comprimidos, pastillas masticables, tabletas de disolución rápida, comprimidos de compresión múltiple, o comprimidos de recubrimiento entérico, recubiertos de azúcar o comprimidos recubiertos de película. Los

20 comprimidos de recubrimiento entérico son comprimidos recubiertos con sustancias que resisten la acción de ácido del estómago pero se disuelven o se desintegran en el intestino, protegiendo así los ingredientes activos del medio ácido del estómago. Recubrimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, los ácidos grasos, grasas, fenilsalicilato, ceras, goma laca, goma laca amoniaca y ftalato acetato de celulosa. Los comprimidos recubiertos de azúcar son comprimidos rodeados por una capa de azúcar, que puede ser beneficiosa para cubrir gustos objetables

25 o malos olores y en la protección de los comprimidos de la oxidación. Comprimidos recubiertos de película son comprimidos que están cubiertos con una fina capa o película de un material soluble en agua. Revestimientos de película incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y ftalato acetato de celulosa. Los recubrimientos de película imparten las mismas características generales que los recubrimientos de azúcar. Los comprimidos de compresión múltiple son comprimidos fabricados con más de un ciclo de compresión, incluyendo comprimidos en capas y comprimidos recubiertos por compresión o recubiertos en seco.

30

Las formas de dosificación de comprimidos pueden prepararse a partir de los ingredientes activos en forma de polvo, formas cristalinas o granulares, solos o en combinación con uno o más vehículos o excipientes descritos en esta solicitud, incluyendo aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes, y/o colorantes. Los agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y pastillas.

35

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden ser proporcionadas como cápsulas blandas o duras, que pueden hacerse de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como la cápsula de llenado en seco (DFC), consta de dos secciones, una se desliza sobre la otra, encerrando por lo tanto completamente el ingrediente activo. La cápsula elástica blanda (SEC) es una cubierta

40 blanda, globular, tal como una cubierta de gelatina, que es plastificada mediante la adición de glicerina, sorbitol, o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blandas pueden contener un conservante para impedir el crecimiento de microorganismos. Conservantes adecuados son aquellos descritos en esta solicitud incluyendo metil y propilparabenos y ácido sórbico. Las formas de dosificación sólidas, líquidas y semisólidas proporcionadas en esta solicitud pueden ser encapsuladas en una cápsula. Formas de dosificación líquidas y semisólidas adecuadas

45 incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Cápsulas que contienen tales soluciones pueden ser preparadas como se describe en los documentos de patente de Estados Unidos Nos. 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas también pueden ser recubiertas como es conocido por aquellos con habilidad en la técnica para modificar o mantener la disolución del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden ser proporcionadas como formas de dosificación líquidas y semisólidas, incluido como emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en la cual un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido, la emulsión puede ser de aceite en agua o de agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir líquidos no acuosos o disolventes farmacéuticamente aceptables, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión farmacéuticamente aceptable y conservantes. Las soluciones alcohólicas

55 acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di(alquilo inferior) acetal o un aldehído de alquilo inferior, por ejemplo, acetaldehído dietil acetal; y un disolvente mezclable con el agua que tenga uno o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol y etanol. Elixires son soluciones hidroalcohólicas transparentes, azucaradas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa y también pueden contener un conservante. En el caso de una forma de dosificación líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol se la puede diluir con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por

60 ejemplo, agua, para ser medida convenientemente para su administración.

Otras formas de dosificación semisólidas y líquidas útiles incluyen, pero no están limitadas a, aquellas que contienen el ingrediente activo proporcionado en esta solicitud y un mono o polialquilenglicol dialquilado incluyendo, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter, en donde 350, 550, y 750 se refieren al promedio del peso molecular aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden además comprender uno o mas antioxidantes, tales como hydroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito sódico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud de administración oral pueden proporcionarse también en forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Formas de dosificación de micelas pueden prepararse como se describe en el documento de patente de los Estados Unidos N° 6.350.458.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden proporcionarse como gránulos y polvos efervescentes o no efervescentes, que se reconstituyen como una forma de dosificación líquida. Vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados con los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de anhídrido carbónico.

Agentes colorantes y saborizantes pueden utilizarse en todas las formas de dosificación anteriores.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden ser formuladas como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retrasadas, sostenidas, pulsadas, controladas, dirigidas y programadas.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden ser co-formuladas con otros ingredientes activos que no alteren la acción terapéutica deseada, o con sustancias que suplementen la acción deseada, tales como antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas del receptor H₂.

B. Administración parenteral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden administrarse por vía parenteral por inyección, infusión o implantación, para administración local o sistémica. La administración parenteral, como se utiliza en esta solicitud, es por vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden formularse en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para la administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en un líquido antes de su inyección. Tales formas de dosificación pueden ser preparadas según métodos convencionales conocidos por aquellos especializados en las técnicas de la ciencia farmacéutica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra).

Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración parenteral puede incluir uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero no limitados a, vehículos acuosos, vehículos miscibles con el agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o preservantes del crecimiento de microorganismos, estabilizadores, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes de tampón, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsificantes, agentes acomplejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes ajustadores del pH, y gases inertes.

Vehículos acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a, el agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro sódico, inyección de Ringers, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, e inyección de Ringers de dextrosa y lactada. Vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, aceites de origen vegetal fijos, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta piperita, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena media del aceite de coco y aceite de semilla de palma. Vehículos miscibles con el agua incluyen, pero no se limitan a, el etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida, y dimetilsulfóxido.

Agentes antimicrobianos adecuados o conservantes incluyen, pero no se limitan a, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, metil y propil p-hidroxibenzoatos, timerosal, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, metil y propil-parabenos, y ácido sórbico. Agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, el cloruro sódico, glicerina y dextrosa. Agentes de tamponamiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato y citrato. Antioxidantes adecuados son aquellos descritos en esta solicitud, incluyendo bisulfito y metabisulfito sódico. Anestésicos locales adecuados incluyen, pero no se limitan a, el clorhidrato de procaína. Agentes de suspensión y dispersión adecuados son aquellos descritos en esta solicitud, incluyendo la carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona. Agentes emulsionantes adecuados incluyen aquellos descritos en esta solicitud, incluyendo el monolaurato de polioxietileno sorbitan, monooleate de polioxietileno sorbitan 80 y oleato de trietanolamina. Agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a

EDTA. Agentes ajustadores de pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Agentes acomplejantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrinas, incluyendo alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, sulfobutiléter-beta-ciclodextrina y sulfobutiléter 7-beta-ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

- 5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden formularse para administración única o múltiple. Las formulaciones de dosis única se empaquetan en una ampolla, un frasco o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosis múltiples deben contener un agente antimicrobiano en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se conoce y practica en la técnica.
- 10 En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como soluciones estériles listas para su uso. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos secos estériles solubles, incluyendo polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, que se reconstituyen con un vehículo antes de su uso. En todavía otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para su uso. En todavía otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos estériles insolubles secos para ser reconstituidos con un vehículo antes de su uso. En todavía otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para su uso.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo retrasada, sostenida, en pulsos, controlada, dirigida y formas de liberación programada.

- 20 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como una suspensión, sólido, semi-sólido o líquido tixotrópico, para su administración como un depósito implantado. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud están dispersas en una matriz interna sólida, que está rodeada de una membrana polimérica externa que es insoluble en los líquidos corporales, pero permite la difusión del ingrediente activo a través de ella.
- 25 Matrices internas adecuadas incluyen polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nilón plastificado, polietileno tereftalato plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de acetato de vinilo-etileno, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de los ácidos acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico entrecruzado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado entrecruzado.
- 30 Membranas poliméricas exteriores adecuadas incluyan polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, gomas de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero, gomas de epiclorhidrina de goma de butilo, copolímero de etileno y alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. Administración tópica

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden ser administradas tópicamente a la piel, orificios, o mucosa. La administración tópica, como se usa en esta solicitud, incluye administración (intra)cutánea, en la conjuntiva, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal.

- 40 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden ser formuladas como cualquier forma de dosificación que sea adecuada para administración tópica para efectos locales o sistémicos, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos de aplicación, vendas, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, riegos, pulverizaciones, supositorios, vendas, y parches cutáneos. También podrá incluir la formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas, y sus mezclas.

- 45 Vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso en las formulaciones tópicas proporcionadas en esta solicitud incluyen, pero no se limitan a, vehículos acuosos, vehículos miscibles con el agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o preservantes del crecimiento de microorganismos, estabilizadores, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes de tampón, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsificantes, agentes acomplejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, y gases inertes.

Las composiciones farmacéuticas pueden también administrarse tópicamente por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja, tales como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

- 55 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden ser proporcionadas en forma de ungüentos, cremas y geles. Vehículos adecuados de ungüento incluyen bases oleaginosas o de hidrocarburo, incluida la manteca, manteca benzoinada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, vaselina blanca y plastibase; bases de absorción o emulsionables, como la vaselina hidrofílica, sulfato de hidroxistearina y lanolina anhidra; bases eliminables con el agua, como el ungüento hidrófilo; bases de ungüento solubles en agua, incluyendo glicoles

de polietileno de diferente peso molecular; bases de emulsión, ya sea emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W), incluyendo el alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra). Estos vehículos son emolientes pero generalmente requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

5 Bases de cremas adecuadas pueden ser de aceite en agua o agua en aceite. Los vehículos de las cremas pueden ser lavables con agua y contienen una fase oleaginosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleaginosa también se llama fase "interna", que generalmente se compone de vaselina y un alcohol graso tal como el alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera a la fase oleaginosa en volumen y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema puede ser un
10 tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico.

Las geles son sistemas de tipo suspensión semisólidas. Geles monofásicas contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente uniformemente en el vehículo líquido. Gelificantes adecuados incluyen polímeros de ácido acrílico entrecruzados, tales como los carbómeros, carboxipolialquilenos, Carbopol®; polímeros hidrófilos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, y alcohol polivinílico; polímeros de
15 celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y metilcelulosa; gomas, tales como goma de tragacanto y de xantán; alginato sódico; y gelatina. Para preparar una gel uniforme, pueden añadirse agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante puede dispersarse por trituración, mezcla mecánica, y/o agitación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden ser administradas por vía rectal, uretral, por vía vaginal, o perivaginal en forma de supositorios, pesarios, bougies, cataplasmas de hierbas o cataplasmas, pastas, polvos, aderezos, cremas, esparadrapos, anticonceptivos, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, aerosoles o enemas. Estas formas de dosificación pueden ser fabricados mediante procesos convencionales como se describe en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra.
20

Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para su inserción en los orificios corporales, que son sólidos a temperaturas normales pero funden o se ablandan a temperatura corporal para liberar el principio o principios activos dentro de los orificios. Vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en supositorios rectales y vaginales incluyen vehículos, tales como agentes de refuerzo, que producen un punto de fusión en las proximidades de la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud; y antioxidantes como se describe en este documento, incluyendo bisulfito y sodio metabisulfito.
25 Vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, la manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina- gelatina, carbowax (polioxietilenglicol), espermaceti, parafina, cera blanca y amarilla y mezclas adecuadas de mono, di- y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles, tales como el alcohol polivinílico, metacrilato de hidroxietilo, ácido poliacrílico; y gelatina glicerizada. Se pueden utilizar combinaciones de varios vehículos. Supositorios rectales y vaginales pueden ser preparados por los métodos de compresión o moldura. El peso típico de un supositorio vaginal y rectal es aproximadamente de 2 a 3 g.
30

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden ser administradas por vía oftálmica en forma de soluciones, suspensiones, ungüentos, emulsiones, soluciones que forman geles, polvos para soluciones, geles, insertos oculares e implantes.
35

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden ser administradas por vía intranasal o por inhalación a las vías respiratorias. Las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de un aerosol o una solución para la administración mediante un contenedor presurizado, bomba, aerosol, atomizador, tales como un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una fina niebla o nebulizador, solos o en combinación con un propulsor adecuado, tal como el 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas pueden también proporcionarse como un polvo seco para insuflación, solas o en combinación con un soporte inerte tal como la lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo quitosano o ciclodextrina.
40

Soluciones o suspensiones para su uso en un recipiente presurizado, bomba, aerosol, atomizador o nebulizador pueden formularse para que contengan etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, disolver o ampliar la liberación del ingrediente activo proporcionado en esta solicitud, un propulsor como disolvente; y/o un tensioactivo, tal como el trioleato de sorbitan, ácido oleico o un ácido oligoláctico.
45

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden ser micronizadas hasta un tamaño adecuado para su administración por inhalación, tal como 50 micrómetros o menos, o 10 micrómetros o menos. Partículas de tales tamaños podrán prepararse mediante métodos de trituración conocidos a aquellos especializados en la técnica, tales como el molido por espiral de chorro, molido por chorro de lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión o secado por aerosol.
50

Cápsulas, ampollas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud; una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón; y un modificador de rendimiento, tal como *L*-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en la forma del monohidrato. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trealosa. Las composiciones farmacéuticas
55

60

proporcionadas en esta solicitud para administración inhalada/intranasal podrán incluir además un sabor adecuado, tal como mentol y levomentol, o edulcorantes tal como la sacarina o sacarina sódica.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden formularse para una liberación inmediata o liberación modificada, incluyendo retrasada, sostenida, en pulsos, controlada, dirigida y formas de liberación programada.

D. Liberación modificada

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud pueden formularse como una forma de dosificación de liberación modificada. Como se utiliza en esta solicitud, el término "liberación modificada" se refiere a una forma de dosificación en la que la tasa o el lugar de liberación del ingrediente(s) activo(s) es diferente de la de forma inmediata de dosificación cuando se administran por la misma ruta. Formas de dosificación de liberación modificada incluyen retrasada, extendida, prolongada, sostenida, en pulsos o pulsada, controlada, acelerada y rápida, dirigida, de liberación programada, y formas de dosificación de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en formas de dosificación de liberación modificada pueden ser preparadas mediante una variedad de métodos y dispositivos de liberación modificada conocidos para los expertos en la técnica, incluyendo, pero no limitado a, dispositivos de liberación controlada de matriz, dispositivos de liberación controlada osmóticos, dispositivos de liberación controlada de multipartículas, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos de multicapas, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. La tasa de liberación del ingrediente(s) activo(s) también puede modificarse variando los tamaños de las partículas y el polimorfismo del ingrediente(s) activo(s).

Ejemplos de liberación modificada incluyen, pero no están limitados a, aquellos descritos en los documentos de patente de Estados Unidos Nos.: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.t23; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354..556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; y 6.699.500.

1. Dispositivos de liberación controlada de matriz

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud en una forma de dosificación de liberación modificada pueden ser fabricadas utilizando un dispositivo de liberación controlada de matriz conocido por aquellos especializados en la técnica (véase, Takada et al. en "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz editor, Wiley, 1999).

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud en una forma de dosificación de liberación modificada se formulan mediante un dispositivo de matriz erosionable, que se hincha con el agua, y es erosionable o de polímeros solubles incluyendo polímeros sintéticos y polímeros naturales y derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

Materiales útiles para formar una matriz erosionable incluyen, pero no se limitan a, la quitina, quitosano, dextrano y pululano; goma de agar, goma arábica, goma karaya, goma de algarroba, goma tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma de guar, goma de xantano y escleroglucano; almidones, tales como la dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como la pectina; fosfátidos, tales como la lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y materiales celulósicos, tal como la etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), butirato acetato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, trimelitato del acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT), y etilhidroxietilcelulosa (EHEC); polivinilpirrolidona; alcohol polivinílico; acetato de polivinilo; ésteres de glicerol de ácidos grasos; poli(acrilamida); ácido poli(acrílico); copolímeros del ácido etacrílico o metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(2-hidroxietil-metacrilato); polilactidas; copolímeros del ácido L-glutámico y del L-glutamato de etilo; copolímeros degradables del ácido láctico-ácido glicólico; ácido poli-D(-)-3-hidroxibutírico; y otros derivados del ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de butilmetacrilato, metilmetacrilato, etilmetacrilato, etilacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato y cloruro de (trimetilaminoetil)metacrilato.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El ingrediente(s) activo(s) se disuelve o dispersa en una matriz inerte y es liberado principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez administrado. Materiales adecuados para su uso como dispositivo de matriz no erosionable incluyen, pero no se limitan a, plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato ionómero de polietileno, gomas de epiclorhidrina de gomas de butilo, copolímeros de etileno/alcohol vinílico, terpolímeros de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímeros de etileno/viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nilón plastificado, polietilenterefalato plastificado, goma natural, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, y; polímeros hidrófilos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crospovidona, y acetato de polivinilo entrecruzado parcialmente hidrolizado; y compuestos grasos tales como la cera de carnauba, cera microcristalina, y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada de matriz, puede controlarse la cinética de liberación deseada, por ejemplo, por medio del tipo de polímero empleado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partículas del polímero y/o el ingrediente(s) activo(s), y la proporción del ingrediente(s) activo(s) versus el polímero y otros excipientes en las composiciones.

- 5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud en una forma de dosificación de liberación modificada pueden ser preparadas por métodos conocidos para los expertos en la técnica, incluyendo la compresión directa, granulación seca o húmeda seguido de compresión, y granulación por fusión seguido de compresión.

2. Dispositivos de liberación controlada osmóticos

- 10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud en una forma de dosificación de liberación modificada pueden ser preparadas utilizando dispositivos de liberación controlada osmóticos, incluyendo sistemas de una cámara, sistemas de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT) y sistema de extrusión del núcleo (ECS). En general, dichos dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo que contiene el ingrediente(s) activo(s); y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de entrega, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla la afluencia de agua al núcleo desde un ambiente acuoso en el uso a
- 15 fin de provocar la liberación del fármaco por extrusión a través de los puertos de entrega.

- Además del ingrediente(s) activo(s), el núcleo del dispositivo osmótico opcionalmente incluye un agente osmótico, que crea una fuerza motriz para el transporte de agua desde el entorno de uso al núcleo del dispositivo. Una clase de polímeros hidrófilos hinchables por el agua que son agentes osmóticos, que también son mencionados como "osmopolímeros" e "hidrogeles", incluyen, pero sin limitarse a, polímeros acrílicos y vinílicos hidrófilos, polisacáridos
- 20 tales como el alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPO), poli(2-hidroxietil metacrilato), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP entrecruzada, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques de PEO, croscarmelosa sódica, carragenan, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa
- 25 (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilcelulosa (CEC), alginato sódico, policarbofil, gelatina, goma de xantano, y glicolato sódico de almidón.

- La otra clase de agentes osmóticas son los osmógenos, que son capaces de imbibir agua realizando un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento envolvente. Osmógenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales inorgánicas, tales como el sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de sodio, sulfato de litio, sulfato de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio y sulfato de sodio; azúcares, tales como la dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa y xilitol; ácidos orgánicos, tales como el ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebácico, ácido sórbico, ácido adipico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluensulfónico, ácido succínico y ácido tartárico; urea; y sus mezclas.
- 30

- Pueden emplearse agentes osmóticos de tasas de disolución diferentes para influir en la rapidez con que el ingrediente(s) activo(s) inicialmente se entrega desde la forma de dosificación. Por ejemplo, azúcares amorfos, tales como el Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) pueden utilizarse para proporcionar una entrega rápida durante el primer par de horas a fin de producir rápidamente el efecto terapéutico deseado y gradualmente y continuamente liberar la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efectos terapéuticos o profilácticos durante un período
- 35 prolongado de tiempo. En este caso, el ingrediente(s) activo(s) se libera con una tasa tal que se reemplaza la cantidad de ingrediente activo metabolizada y excretada.
- 40

El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y vehículos como se describe en esta solicitud para mejorar el rendimiento de la forma de dosificación o para promover la estabilidad o el procesamiento.

- Materiales útiles en la formación de la membrana semipermeable incluyen diversos grados de compuestos acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que son permeables al agua e insolubles en el agua a
- 45 pHs fisiológicamente relevantes, o son susceptible de ser convertidos en-insolubles en el agua por alteración química, tales como el entrecruzamiento. Ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el recubrimiento, incluyen acetato de celulosa plastificado, no plastificado y reforzado (CA), diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, butirato acetato de celulosa (CAB), etilcarbamato de CA, CAP, metilcarbamato de CA, succinato de CA, trimelitato de acetato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, etilcarbonato de CA, cloroacetato de CA, etiloxalato de CA, metilsulfonato de CA, butilsulfonato de CA, p-toluensulfonato de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, triacetato de beta glucano, dimetil acetato de acetaldehído, triacetato de goma de judía de algarroba, etileno-vinilacetato hidroxilado, copolímeros de EC, PEG, PPG, PEG/PPO, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT,
- 50 ácidos poli(acrílico) y ésteres y ácidos poli-(metacrílico) y ésteres y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosán, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales, y ceras sintéticas.
- 55

- La membrana semipermeable también puede ser una membrana con microporos hidrófoba, en donde los poros sustancialmente están llenos de un gas y no son humedecidos por el medio acuoso, pero son permeables al vapor de agua, como se describe en el documento de patente de los Estados Unidos N° 5.798.119. Tales membranas hidrófobas pero permeables al vapor de agua normalmente están compuestas de polímeros hidrófobos tales como
- 60

polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de ácido acrílico, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales, y ceras sintéticas.

5 Se pueden formar el puerto(s) de entrega en la membrana semipermeable post-recubrimiento con perforación mecánica o de láser. Puerto(s) de entrega también pueden ser formados in situ por erosión de un tapón de material soluble en agua o por la ruptura de una parte más delgada de la membrana en una indentación en el núcleo. Además, puertos de entrega pueden ser formados durante el proceso de recubrimiento, como en el caso de revestimientos de membrana asimétrica del tipo divulgado en los documentos de patente de los Estados Unidos Nos. 5.612.059 y 5.698.220.

10 La cantidad total del ingrediente o ingredientes activos liberados y la tasa de liberación pueden sustancialmente ser moduladas a través del espesor y porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, tamaño y posición de los puertos de entrega.

15 Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación controlada osmótica pueden comprender además excipientes convencionales adicionales como se describe en esta solicitud para promover el rendimiento o procesamiento de la formulación.

Las formas de dosificación de liberación controlada osmótica pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos convencionales y técnicas conocidas a aquellos especializados en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; Sanrus y Baker, *J. Controlled Release* **1995**, 35, 1-21; Verma et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2000**, 26, 695-708; Verma et al., *J. Controlled Release* **2002**, 79, 7-27).

20 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud se formulan como una forma de dosificación de liberación controlada de AMT que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el ingrediente o ingredientes activos y otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Véase, el documento de patente de los Estados Unidos No. 5.612.059 y el documento de patente internacional WO 2002/17918. Las formas de dosificación de liberación controlada de AMT pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos convencionales y técnicas conocidos por aquellos especializados en la técnica, incluyendo la compresión directa, granulación seca, granulación húmeda y un método de recubrimiento de inmersión.

25 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud se formulan como una forma de dosificación de liberación controlada de ESC, que comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el ingrediente o ingredientes activos, hidroxietilcelulosa y otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 **3. Dispositivos de liberación controlada de multipartículas**

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud como una forma de dosificación de liberación modificada pueden fabricarse como un dispositivo de liberación controlada de multipartículas, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos, o pelets, que van desde alrededor de 10µm a unos 3 mm, alrededor de 50 µm a unos 2,5 mm o desde aproximadamente 100 µm a 1 mm de diámetro. Tales multipartículas pueden realizarse mediante los procesos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo granulación húmeda y seca, extrusión/esferonización, compactación por rodillos, fusión-congelación y por recubrimiento por pulverización de núcleos de semillas. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: **1994**; y *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: **1989**.

40 Otros excipientes como se describe en esta solicitud pueden ser mezclados con las composiciones farmacéuticas para ayudar en su procesamiento y formar las multipartículas. Las partículas resultantes pueden ellas mismas constituir el dispositivo de multipartículas o pueden ser recubiertas con diversos materiales que forman una película, tales como polímeros entéricos, polímeros hinchables en agua y polímeros solubles en agua. Las multipartículas se pueden procesar adicionalmente como una cápsula o un comprimido.

45 **4. Administración dirigida**

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud también pueden formularse para orientarse hacia un tejido, receptor o a otra área del cuerpo específicos del paciente al que se trata, incluyendo sistemas de administración basados en liposomas, eritrocitos sellados, y anticuerpos. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en los documentos de patente de Estados Unidos Nos. 6.316.652; 6.274.552; 6.271.359; 6.253.872; 6.139.865; 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542; y 5.709.874.

MÉTODOS PARA EL USO

55 Los trastornos y enfermedades tratables con uno o más de los compuestos proporcionados en esta solicitud incluyen, pero no están limitado a (1) enfermedades alérgicas o inflamatorias, incluyendo trastornos sistémicos de anafilaxis y hipersensibilidad, dermatitis atópica, urticaria, alergias a fármacos, alergias de la picadura de insectos, alergias a alimentos (incluyendo la enfermedad celíaca y similares), y mastocitosis; (2) enfermedades inflamatorias intestinales, incluyendo la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, ileitis y enteritis; (3) la vasculitis, y el síndrome de Behcet; (4) soriasis y dermatosis inflamatorias, incluyendo dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis

alérgica de contacto, urticaria, patologías cutáneas virales incluyendo aquellas derivadas de infección con el virus del papiloma humano, VIH o RLV, bacterianas, fúngicas y otras patologías cutáneas parasitarias, y lupus eritematoso cutáneo; (5) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, incluyendo el asma alérgica, asma inducida por el ejercicio, rinitis alérgica, otitis media, conjuntivitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonares, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; (6) enfermedades autoinmunes, incluyendo la artritis (incluyendo reumatoide y soriasis), lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo 1, miastenia gravis, esclerosis múltiple, la enfermedad de Graves y glomerulonefritis; (7) rechazo de injerto (incluyendo el rechazo de aloinjertos y la enfermedad de injerto versus hospedante), por ejemplo, rechazo de injerto de piel, rechazo de trasplante de órganos sólidos, rechazo de trasplante de médula ósea; (8) fiebre; (9) trastornos cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, restenosis y estenosis vascular; (10) trastornos cerebrovasculares, incluyendo lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, lesión de perfusión isquémica y aneurisma; (11) cánceres de mama, piel, próstata, cuello uterino, útero, ovarios, testículos, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sangre y sistema linfático; (12) fibrosis, enfermedad del tejido conectivo y sarcoidosis, (13) condiciones genitales y reproductivas, incluyendo la disfunción eréctil; (14) trastornos gastrointestinales como la gastritis, úlceras, náusea, pancreatitis y vómitos; (15) trastornos neurológicos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer; (16) trastornos del sueño, incluyendo insomnio, narcolepsia, síndrome de apnea del sueño y síndrome de Pickwick; (17) dolor; (18) trastornos renales; (19) trastornos oculares, incluyendo el glaucoma, y (20) enfermedades infecciosas, incluyendo el VIH.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es seleccionada del grupo formado por el asma, asma alérgica, asma inducida por el ejercicio, rinitis alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, bronquitis eosinofílica, alergias a los alimentos, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, mastocitosis, síndrome de hiper IgE, lupus sistémico eritematoso, soriasis, acné, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjertos, lesión de perfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Churg.Strauss, sinusitis, leucemia basófila, urticaria crónica, leucocitosis basófila, soriasis, eczema, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), artritis, artritis reumatoide, artritis soriasis y osteoartritis.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es el asma, asma inducida por el ejercicio, rinitis alérgica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o conjuntivitis alérgica.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es el síndrome de Churg.Strauss o la sinusitis.

Dependiendo de la enfermedad a ser tratada y condición del sujeto, los compuestos o composiciones proporcionados en esta solicitud pueden administrarse por vía de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección intracisternal o infusión, inyección subcutánea o implante), de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica (por ejemplo, transdérmica o local) y pueden estar formulados, solos o juntos, en unidades de dosificación adecuadas con vehículos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes y vehículos adecuados para cada vía de administración. Se proporciona también la administración de los compuestos proporcionados en esta solicitud en una formulación de depósito, en la que el ingrediente activo es liberado durante un período de tiempo predefinido.

En el tratamiento, prevención o mejoramiento de uno o más síntomas del asma, asma inducida por el ejercicio, rinitis alérgica, eccema, soriasis, dermatitis atópica, fiebre, sepsis, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplantes, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer, u otras condiciones, trastornos o enfermedades asociados con CRTH2 y/o uno o más receptores PGD₂, un nivel de dosis apropiado generalmente está alrededor de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día (mg/kg por día), alrededor de 0,01 a alrededor de 75 mg/kg por día, alrededor de 0,1 a alrededor de 50 mg/kg por día, alrededor de 0,5 a alrededor de 25 mg/kg por día, o alrededor de 1 a alrededor de 20 mg/kg por día, que puede administrarse en una o varias dosis. Dentro de este intervalo la dosis puede ser de 0,005 a 0,05, de 0, 0,05 a 0,5, o de 0,5, a 5,0, de 1 a 15, de 1 a 20 o de 1 a 50 mg/kg por día. En ciertas realizaciones, el nivel de dosis es de alrededor de 0,001 a 100 mg/kg por día. En ciertas realizaciones, el nivel de dosis es de alrededor de 0,01 a 75 mg/kg por día. En ciertas realizaciones, el nivel de dosis es de alrededor de 0,1 a 50 mg/kg por día. En ciertas realizaciones, el nivel de dosis es de alrededor de 0,5 a 25 mg/kg por día. En ciertas realizaciones, el nivel de dosis es de alrededor de 1 a 20 mg/kg por día.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden suministrarse en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1.000 mg del ingrediente activo, especialmente alrededor de 1, alrededor de 5, alrededor de 10, alrededor de 15, alrededor de 20, alrededor de 25, alrededor de 50, alrededor de 75, alrededor de 100, alrededor de 150, alrededor de 200, alrededor de 250, alrededor de 300, alrededor de 400, alrededor de 500, alrededor de 600, alrededor de 750, alrededor de 800, alrededor de 900 y alrededor de 1.000 mg de ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se trate. Las composiciones pueden ser administradas en un régimen de 1 a 4 veces al día, incluyendo una vez, dos veces, tres veces y cuatro veces por día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específicas y frecuencia de dosificación para cualquier paciente determinado pueden ser variados y dependerán de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal,

salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la situación particular y el paciente sometido a terapia.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

- 5 Los compuestos proporcionados en esta solicitud también pueden combinarse o utilizarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de las enfermedades o condiciones para las que los compuestos proporcionados en esta solicitud son útiles, incluyendo el asma, asma inducida por el ejercicio, rinitis alérgica, eccema, soriasis, dermatitis atópica, fiebre, sepsis, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplantes, enfermedad inflamatoria intestinal, y las patologías indicadas anteriormente.
- 10 Otros agentes activos que se utilizan en combinación con los compuestos proporcionados en esta solicitud incluyen, pero no se limitan a: anticuerpos inactivantes (por ejemplo, monoclonales o policlonales) a interleucinas (por ejemplo, IL-4 y IL-5 (por ejemplo véase Leckie et al. 2000 Lancet 356:2144)); receptores de quimoquina solubles (por ejemplo receptor IL-4 recombinante soluble (Steinke y Borish 2001 Respiratory Research 2:66)); moduladores del receptor de quimoquina incluyendo pero no limitados a los antagonistas de CCR1 (por ejemplo, CP-481.715 (Gladue et al. J Biol Chem 278:40473)), CCR3 (por ejemplo, UCB35625 (Sabroe et al. J Biol Chem 2000 275:25985) y CCR5; antagonistas/antihistaminas del receptor H1 de la histamina (por ejemplo cualquier compuesto que es capaz de bloquear, inhibir, reducir o de otra manera interrumpir la interacción entre la histamina y su receptor) incluyendo pero no limitado a: astemizol, acrivastina, antazolina, astemizol, azatadina, azelastina, bromofeniramina, carbinoxamina, carebastina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclicina, ciproheptadina, descarboetoxiloratadina, dexclorfeniramina, dimetindeno, difenhidramina, difenilpiralina, doxilamina, ebastina, efletirizina, epinastina, fexofenadina, hidroxizina, hidroxizina, ketotifen, levocabastina, levocetirizina, levocetirizina, loratadina, meclizina, mequitazina, metdilazina, mianserina, mizolastina, noberastina, norastemizol, noraztemizol, feniramina, picumast, prometazina, pirlamina, temelastina, terfenadina, trimeprazina, tripelenamina, y triprolidina; antagonistas del receptor D4 de leucotrieno/antagonistas de leucotrieno/antagonistas de L TD4 (esto es, cualquier compuesto que es capaz de bloquear, inhibir, reducir o de otra manera interrumpir la interacción entre los leucotrienos y el receptor Cys LTI) incluyendo pero no limitado a: zafirlukast, montelukast, montelukast sódico (Singulair®), pranlukast, iralukast y pobilukast; antagonistas del receptor PGD2 incluyendo pero no limitado a, compuestos que tienen actividad antagonista de PGD2; antagonistas de VLA-4; corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, triamcinolona, dexametasona, fluticasona, flunisolida e hidrocortisona, y análogos de corticosteroides tales como budesonida; inmunosupresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sadimmune® Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®) y otros inmunosupresores del tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetil (CellCept®); anti-asmáticos no esteroideos tales como los agonistas de beta.2 (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isometarina, albuterol, salmeterol, bitolterol y pirbuterol) y combinaciones de agonistas de beta 2 con corticosteroides (por ejemplo, salmeterol-fluticasona (Advair®), fonnoterol-budesonida (Symbicort®)), teofilina, cromolina, cromolina sódica, nedocromil, atropina, ipratropium, bromuro de ipratropium, inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (zileuton, BAY 1005); agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) tales como los derivados del ácido propiónico (por ejemplo, aminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozín, piroprofeno, pranoprofeno, supprofeno, ácido tiaprofénico o tioxaprofeno), derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclócico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacina y zomepirac), derivados del ácido fenámico (por ejemplo, el ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifencilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), los oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, el ácido acetil salicílico y la sulfasalazina) y las pirazonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebulazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), valdecoxib, etoricoxib, parecoxib y lumiracoxib; inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); analgésicos opioides tales como la codeína, fentanil, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxiconona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina y pentazocina; agentes antitrombóticos, tales como los agentes trombolíticos (por ejemplo, estreptoquinasa, alteplase, anistreplase y reteplase), derivados de heparina, hirudina y warfarina, beta-bloqueantes (por ejemplo, atenolol), agonistas beta-adrenérgicos (por ejemplo, isoproterenol), inhibidores de ACE y vasodilatadores (por ejemplo, el nitroprusiato sódico, clorhidrato de nicardipina, nitroglicerina y enalaprilat); agentes anti-diabéticos tales como la insulina y los mimetizadores de insulina, derivados de insulina tales como, por ejemplo, Lantus®, sulfonilureas (por ejemplo, gliburide, meglinatida, tolbutamida, glibenclamida, glipizide o glimepirida, biguanida, por ejemplo, metformina (Glucophage®), meglitinidas (por ejemplo repaglinida), oxadiazolidinonas, inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, miglitol o acarbosa), sensibilizadores a la insulina, incluyendo pero no limitado a compuestos de tiazolidinona (por ejemplo, rosiglitazona (Avandia®), troglitazona (Rezulin®), ciglitazona, pioglitazona (Actos®) y englitazona); antagonistas del glucagón; antagonistas de GLP-1; exendin-4; exenatina, abridores de los canales de potasio; inhibidores de la HMGCoA reductasa (por ejemplo sinvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, estorvastatina y cerivastatina); inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo, ezetimibe, tiqueside y pamaqueside); fibratos tales como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato y bezafibrato; preparaciones de rosuvastatina de interferón beta (interferón beta, I. alfa., interferón beta.-I.beta.); compuestos de oro tales como la auranofina y aurotioglucosa; inhibidores de TNF, por ejemplo, etanercept (Enbrel®), terapias de

anticuerpos tales como orthoclone (OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulec®), infliximab (Remicade®) y el anticuerpos D2E6 TNF; lubricantes o emolientes tales como la vaselina y lanolina, agentes queratolíticos, derivados de vitamina D sub. 3 (por ejemplo, calcipotrieno y calcipotriol (Dovonex®), PUVA, antralina (Drithrocreme®), etretinato (Tegison®) e isotretinoína; agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple tales como interferon .beta.-I.beta. (Beuiseron®), interferon .beta.-I.alfa. (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), acetato de glatiramer (Capoxone®), un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida; y otros compuestos tal como el ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos agentes alquilantes del ADN (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), anti metabolitos (por ejemplo, azatioprina, 6-mercaptapurina, metotrexato, un antagonista del folato y 5-fluorouracil, un antagonista de pirimidina), disruptores de los microtúbulos (por ejemplo, vincristina, vinblastina, paclitaxel, colchicina, nocodazol y vinorelbina), agentes intercalantes de ADN (por ejemplo, doxorubicina, daunomicina y cisplatino), inhibidores de la síntesis de ADN, como la hidroxiaurea, agentes de reticulación del ADN, por ejemplo, mitomicina C, la terapia hormonal (por ejemplo, tamoxifeno y flutamida) y agentes citostáticos, por ejemplo, el imatinib (ST157I, Gleevec®) y el rituximab (Rituxan®).

En una realización, los compuestos proporcionados en esta solicitud pueden administrarse en combinación con un inhibidor de MTP, tal como, por ejemplo, implitapide, BMS-201038, R-103757. En otra realización, los compuestos proporcionados en esta solicitud pueden administrarse en combinación con un inhibidor de la absorción de ácidos biliares (véase, for example, el documento de patente de Estados Unidos No. 6.245.744 o el documento de patente de Estados Unidos No. 6.221.897), como, por ejemplo, HMR 1741; un inhibidor de CETP, tal como, por ejemplo, JTF-705; un adsorbente de ácidos biliares polimérico tal como, por ejemplo, colestiramina, colesvelam; un inductor de receptores LDL (véase el documento de patente de Estados Unidos N° 6.342.512), tales como, por ejemplo, HMR1171, HMR1586; un inhibidor de ACAT, tal como, por ejemplo, avasimibe; un antioxidante tal como, por ejemplo, OPC14117; un inhibidor de la lipasa de lipoproteína, tal como, por ejemplo, NO-1886; un inhibidor de ATP-citrato liasa, tal como, por ejemplo, SB-204990; un inhibidor de la escualeno sintetasa, tal como, por ejemplo, BMS-188494; un antagonista de la lipoprotein(a), tal como, por ejemplo, CI-1027; ácido nicotínico; un inhibidor de la lipasa, tal como, por ejemplo, el orlistat (Xenical®, Alli); fármacos inmunosupresores, tal como la ciclosporina, xantinas sustituidas (por ejemplo metilxantinas como pentoxifilina), tacrolimus, rapamicina (y sus derivados), leflunomida (o su principal metabolito activo A 771726, o sus análogos llamados malononitrilamidas), el ácido micofenólico y sus sales (incluida la sal sódica comercializada bajo el nombre comercial de Mofetil®), esteroides adrenocorticales (por ejemplo, dexametasona, metilprednisolona, metotrexato, prednisona, prednisolona, acetona y sus sales farmacéuticamente aceptables), azatioprina, brequinar, gusperimus, 6-mercaptapurina, mizoribina, cloroquina, hidroxicloroquina y anticuerpos monoclonales con propiedades inmunosupresoras; inmunomoduladores, tales como acemannan, amiprilosa, bucilamina, ditiocarb sódico, imiquimod, inosina pranobex (Isoprinosine®, Imunovir®, Delimimun®), beta-interferón, gamma-interferón, lentinan, levamisol, pidotimod, romurtida, platonin, procodazol, propagermanium, timomodulina, timopentina y ubenimex.

En otra realización, los compuestos proporcionados en esta solicitud pueden ser administrado en combinación con un agente utilizado para tratar el asma o el asma inducida por el ejercicio, incluyendo pero no limitado a: albuterol (Accuneb®, ProAir HFA®, Proventil®, Ventolín®, Vospir®), beclometasona (Qvar®), budesonida (Pulmicort®), cromoglicato (Intal®), terbutalina (Brethine®), metaproterenol (Alupent®), teofilina (Quibron-T®, Etixophyllin®, Uniphyll®), teofilina etilendiamina (aminofilina®), efedrina, epinefrina, flunisolida (Aerobid®), fluticasona (Flovent®), levabuterol (Xopenex®), mometazona (Asmanex®), montelukast sódico (Singulair®), nedocromil (Tilade®), triamcinolona (Azmacort®), fenoterol, isoetarina, salmeterol, bitolterol, difilina (Dilor®, Dylis®, Lufillin®), difilina/guaifenesina (COPD®, Lufyllin-GG®, Ed-Bron G®), Primatene Asthma®, pirbuterol (Maxair®), zafirlukast (Accolate®) or zileuton (Zyflo®).

En otra realización, los compuestos proporcionados en esta solicitud pueden ser administrado en combinación con un agente utilizado para tratar la esclerosis múltiple, incluyendo, pero no limitado a: betametasona (Celestone®), hidrocortisona (A-Hydrocort®, Conef®), succinato sódico de hidrocortisona (Solu-Cortef®), corticotropina (Acthar®), metilprednisolona (A-Methapred®, Medrol, Depo-Medrol®, Meprolone®), succinato de sodio de metilprednisolona (SoluMedrol®), dexametasona (DexPak®, Dexacort®), acetona (Kenalog®), triamcinolona acetona, prednisolona (Prelone®, Orapred®, Sterapred®, Pediapred®), beta-la interferón (Avonex®, Rebif®), beta-lb interferón (Betaseron®), baclofeno (Kemstro®, Lioresal®), glatiramer (Copaxone), dantroleno sódico (Dantrium®), mitoxantrona, clorhidrato de mitoxantrona (Novantrone®), natalizumab (Tysabri®), tizanidina (Zanaflex®, Sirdalud®), amantadina, toxina de clostridium botulínicum (Botox®), ciclofosfamida (Neosar®, Cytoxan®) o cicloheptadina.

En otra realización, los compuestos proporcionados en esta solicitud pueden ser administrado en combinación con un agente utilizado para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo pero no limitado a: adalimumab (Humria®), loperamida (Diamode®, Immodium®, Kaopectate I-D®, MaaJox®, Imperim®, Pepto Diarrhea Control®), azatioprina (Imuran®), betametasona (Celestone®), hidrocortisona (A-Hydrocort®, Cortef®), corticotropina (Acthar®), metilprednisolona (A-Methapred®, Medrol®, Depo-Medrol®, Meprolone®), dexametasona (DexPak®, Dexacort®), olsalazina (Dipentum®), cromolin (Gastrocrom®), acetona (Kenalog®, Aristocort®, Triacet®), mercaptapurina (Purinethol®) o prednisolona (Prelone®, Orapred®, Sterapred®, Pediapred®).

En otra realización, los compuestos proporcionados en esta solicitud pueden ser administrado en combinación con un agente utilizado para tratar el rechazo de trasplante, incluyendo, pero no limitados a: betametasona (Celestone®), hidrocortisona (A-Hydrocort®, Cortef®), corticotropina (Acthar®), metilprednisolona (A-Methapred®, Medrol®, Depo-Medrol®, Meprolone®), dexametasona (DexPak®, Dexacort®), triamcinolona (Kenalog®, Aristocort®, Triacet®),

ciclosporina (Neoral®, Sandimmune®, Oengraf®), muromonab (Orthoclone OKT3®), tacrolimus (Prograf®) o prednisolona (Prelone®, Orapred®, Sterapred®, PEDIAPRED®).

Dichos otros agentes o fármacos, pueden administrarse, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizada para ellos, simultáneamente o secuencialmente con un compuesto o una composición proporcionados en esta solicitud.

5 Cuando un compuesto proporcionado en esta solicitud es utilizado junto con uno o varios otros fármacos, puede utilizarse una composición farmacéutica que contenga esos otros fármacos además de los compuestos proporcionados en esta solicitud, pero no es necesario. En consecuencia las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta solicitud incluyen aquellas que también contienen uno o varios otros ingredientes activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto proporcionado en esta solicitud.

10 La proporción en peso del compuesto proporcionado en esta solicitud al segundo ingrediente activo puede ser variada, y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Por lo general, se utilizará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto proporcionado en esta solicitud se combina con un AINE, la proporción del compuesto proporcionado en esta solicitud al AINE puede variar desde alrededor de 1.000:1 a alrededor de 1:1.000 o alrededor de 200:1 a alrededor de 1:200. Las combinaciones de un compuesto proporcionado en esta solicitud y otros ingredientes activos también estarán generalmente dentro de los intervalos antes mencionados, pero en cada caso, debe utilizarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

Ejemplos

Preparación del acetato de metil 2-(4-nitrobenzil)-4,6-bis-tiometilpirimidin-5-ilo (1):

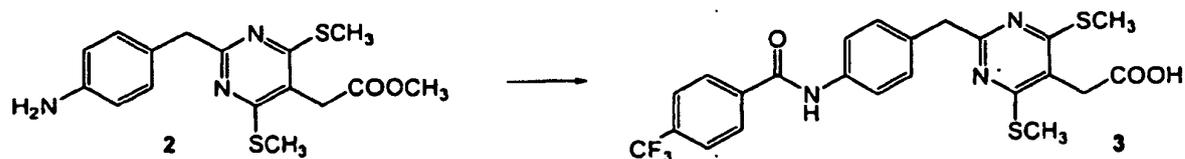


20 A una suspensión del acetato de metil 4,6-dicloro-2-(4-nitrobenzil) pirimidin-5-ilo (10,00 g, 28,08 mmoles) en etanol (100 ml) se agregó tiourea (6,42 g, 84,30 mmoles) y la suspensión resultante se sometió a reflujo durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente antes de refrigerarla a 4° C durante 18 horas. La suspensión marrón espesa resultante se filtró y el pastel de filtro recogido se suspendió en diisopropiléter (100 ml), se filtró y se secó al aire. El clorhidrato de tiouronio intermedio amarillo brillante obtenido fue suspendido en agua (40 ml) y tratado con solución de hidróxido de sodio 3N hasta obtener una solución transparente (30 ml). Se introdujo yodometano (5,25 ml, 84,30 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 horas. La subsiguiente suspensión gris fue filtrada y el pastel de filtro se disolvió en acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y el filtrado fue tratado con diisopropiléter hasta que no se observó ninguna precipitación más. Los sólidos separados fueron recogidos por aspiración y lavados con diisopropiléter lo que proporcionó el acetato de metil 2-(4-nitrobenzil)-4,6-bis-tiometilpirimidin-5-ilo (1) como un polvo blanco (6,87 g, 86%).

Preparación del acetato de metil 2-(4-aminobencil)-4,6-bis-tiometilpirimidin-5-ilo (2):



35 Se trató una suspensión del compuesto 1 (0,50 g, 1,32 mmoles) en metanol (15 ml) con cloruro amónico (0,27 g, 4,97 mmoles), zinc en polvo (0,93 g, 14,20 mmoles) y agua (1 ml). La subsiguiente suspensión gris fue calentada a 80° C durante 1 hora y se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. Se añadió una pequeña cantidad de celita y luego se filtró a través de una almohadilla de celita. El residuo se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar una pasta blanca que se reconstituyó en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para suministrar el producto crudo como un aceite marrón claro. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en hexanos proporcionó un aceite espeso que se solidificó en reposo a temperatura ambiente. La trituration con acetato de etilo y hexanos dio el acetato de metil 2-(4-aminobencil)-4,6-bis-tiometilpirimidin-5-ilo (2) como un polvo blanco que fue recogido por succión (0,43 g, 93%).

Preparación del ácido (4,6-bis-tiometil-2(4-(4-trifluorometilbenzoil)amino-bencil)pirimidin-5-ilo)acético (3):

Se trató una solución del compuesto **2** (0,14 g, 0,40 mmoles) en diclorometano (5 ml) con trietilamina (0,06 ml, 0,44 mmoles) y después se enfrió con un baño de hielo. A esto se añadió el cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo (0,07 ml, 0,44 mmoles) gota a gota y a la mezcla de reacción resultante se le permitió calentarse a temperatura ambiente.

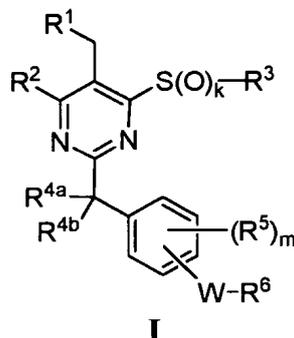
5 Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue repartida entre diclorometano y agua. La capa orgánica separada se lavó secuencialmente con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para suministrar el producto crudo como un polvo blanco que se trituró con diclorometano y diisopropiléter y se recogió por succión. Una alícuota de esto (0,1 g) se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml) y se trató con hidróxido de sodio 1N (2 ml) seguido de suficiente metanol para lograr una mezcla homogénea (ca. 0,5 ml).

10 Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, los productos volátiles se eliminaron al vacío y la suspensión blanca obtenida fue diluida con agua (1 ml), refrigerada en un baño de hielo, y acidulada con ácido clorhídrico 3N hasta ligeramente ácida (pH ~ 5). Los sólidos separados así obtenidos fueron recogidos por succión, lavados con agua y secados al vacío para proporcionar el ácido (4,6-bis-tiometil-2(4-(4-trifluorometilbenzoil)amino-bencil)pirimidin-5-ilo)acético (**3**) (0,08 g, 80%) como un polvo blanco.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero del mismo, donde

5 W es un enlace sencillo, $-(CH_2)_m-$, $-O-$, $-S(O)_n$, $-NR^7-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^7-$, $NR^7C(O)NR^7$, o $-NR^7C(O)O-$; R^1 es $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$, nitrilo o tetrazolilo;

R^2 es (a) hidrógeno; (b) halógeno; (c) alquilo(C_1-C_6); (d) alquilo(C_1-C_6) sustituido por arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo, alquilo(C_1-C_6)carbamoilo, dialquilo(C_1-C_6)carbamoilo, cicloalquil(C_3-C_7)carbamoilo o heterocicliil(C_3-C_7)carbamoilo; (e) alquilo(C_1-C_6) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (t) cicloalquilo(C_3-C_7); (g) $-NR^{8a}R^{8b}$, (h) $-SR^3$; o (i) (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

10 cada R^3 es independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno; (c) cicloalquilo(C_3-C_7) o (d) $-C(O)R^9$;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

15 cada R^5 es independientemente (a) hidrógeno; (b) halógeno; (c) ciano; (d) nitro; (e) hidroxilo; (f) fenilo; (g) feniloxi; (h) bencilo; (i) benciloxi; (j) guanidino; (k) heterocicliilo; (l) $-NR^{8a}R^{8b}$; (m) sulfamoilo; (n) alquilsulfonilo(C_1-C_6); (o) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (p) dialquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (q) $-C(O)R^9$; (r) $-C(O)OR^9$; (s) $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$; (t) $-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$; (u) $-NR^7C(O)OR^9$; (v) $-NR^7COR^9$; (w) alquencilo(C_2-C_6); (x) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (y) (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o trihalógeno; o (z) alquiltio(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

20 R^6 es (a) hidrógeno; (b) alquilo(C_1-C_6); (c) alquencilo(C_2-C_6); (d) alquinilo(C_2-C_6); (e) cicloalquilo(C_3-C_7); (f) alquilo(C_1-C_6) sustituido con arilo o heteroarilo; (g) alquencilo(C_2-C_4) sustituido con arilo o heteroarilo; (h) alquilo(C_1-C_6) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (i) alquilo(C_1-C_6) sustituido con $-C(O)R^{6a}$; (j) (C_1-C_6)alcoxi sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (k) alquiltio(C_1-C_6) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (l) arilo; o (m) heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) guanidino; (f) heterocicliilo; (g) fenilo; (h) feniloxi; (i) bencilo; (j) benciloxi; (k) $-NR^{8a}R^{8b}$; (l) $-COR^9$; (m) $-CONR^{8a}R^{8b}$; (n) $-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$; (o) $-C(O)OR^9$; (p) $-NR^7C(O)OR^9$; (q) $-NR^7C(O)R^9$; (r) sulfamoilo; (s) alquil(C_1-C_6)sulfonilo; (t) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (u) dialquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (v) alquil(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno; (w) (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; y (x) alquil(C_1-C_6)tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

35 R^{6a} es (a) hidrógeno; (b) alquilo(C_1-C_6); (c) alquencilo(C_2-C_6); (d) alquinilo(C_2-C_6); (e) cicloalquilo(C_1-C_7); (f) alquilo(C_1-C_6) sustituido con arilo o heteroarilo; (g) alquencilo(C_2-C_4) sustituido con arilo o heteroarilo; (h) alquilo(C_1-C_6) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (i) (C_1-C_6)alcoxi sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (j) alquil(C_1-C_6)tio sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (k) arilo; o (l) heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) guanidino; (f) heterocicliilo; (g) fenilo; (h) feniloxi; (i) bencilo; (j) benciloxi; (k) $-NR^{8a}R^{8b}$; (l) $-C(O)R^9$; (m) $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$; (n) $-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$; (o) $-C(O)OR^9$; (p) $-NR^7C(O)OR^9$; (q) $-NR^7C(O)R^9$; (r) sulfamoilo; (s) alquil(C_1-C_6)sulfonilo; (t) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (u) dialquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (v) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (w) (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; y (x) alquil(C_1-C_6)tio opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno;

40 R^7 es (a) hidrógeno; (b) alquilo(C_1-C_6); (c) fenilo; (d) alquilo(C_1-C_6) sustituido con arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo, alquil(C_1-C_6)carbamoilo, dialquil(C_1-C_6)carbamoilo, cicloalquil(C_3-C_7)carbamoilo o heterocicliil(C_3-C_7)carbamoilo; (e) alquilo(C_1-C_6) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; o (f) cicloalquilo(C_3-C_7);

45 en cada ejemplo, independientemente, R^{8a} y R^{8b} son seleccionados de (i) o (ii) como sigue:

(i) R^{8a} y R^{8b} están cada uno independientemente seleccionados de (a) hidrógeno; (b) alquilo(C₁-C₆); (c) fenilo; (d) alquilo(C₁-C₆) sustituido con arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo, alquil(C₁-C₆)carbamoilo, dialquil(C₁-C₆)carbamoilo, cicloalquil(C₃-C₇)carbamoilo, o heterociclicil(C₃-C₇)carbamoilo; (e) alquilo(C₁-C₆) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; o (f) cicloalquilo(C₃-C₇); o

5 (ii) cada R^{8a} y R^{8b}, junto con el N al que están unidos, independientemente puede formar un anillo de 3 a 8 átomos saturado o insaturado que contiene uno o más átomos de O ó S, o uno o más átomos de N adicionales, en el anillo;

cada R⁹ es independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo(C₁-C₆); (c) fenilo o (d) alquilo(C₁-C₆) sustituido con arilo, alcoxi o mono-, di- o tri-halógeno;

10 k es 0, 1 ó 2;

m es 1, 2, 3 ó 4; y

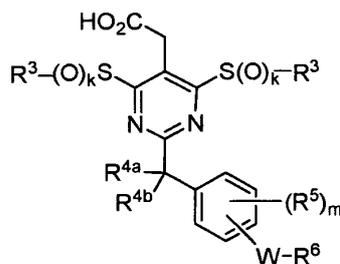
n es 0, 1 ó 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es -CO₂H; y/o en donde R² es -SR³; y/o

15 en donde cada R³ es independientemente alquilo(C₁-C₆); y/o

en donde R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula II



II

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero, del mismo, en donde:

20 W es un enlace sencillo, -(CH₂)_m-, -O-, -S(O)_n-, -NR⁷-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR⁷-, -NR⁷C(O)NR⁷- o -NR⁷C(O)O-; cada R³ es independientemente alquilo(C₁-C₆);

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, metilo o etilo;

25 cada R⁵ es independientemente (a) hidrógeno; (b) halógeno; (c) ciano (d) nitro; (e) hidroxilo; (f) fenilo; (g) feniloxi; (h) bencilo; (i) benciloxi; (j) guanidino; (k) heterociclico; (l) -NR^{8a}R^{8b}; (m) sulfamoilo; (n) alquil(C₁-C₆)sulfonilo; (o) alquil(C₁-C₆)aminosulfonilo; (p) dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo; (q) -C(O)R⁹; (r) -C(O)OR⁹; (s) -C(O)NR^{8a}R^{8b}; (t) -OC(O)NR^{8a}R^{8b}; (u) -NR⁷C(O)OR⁹; (v) -NR⁷C(O)R⁹; (w) alqueno(C₂-C₆); (x) alquilo(C₁-C₆)opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno; (y) (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno; o (z) alquil(C₁-C₆)tio opcionalmente sustituido con mono, di o trihalógeno;

30 R⁶ es (a) hidrógeno; (b) alquilo(C₁-C₆); (c) alqueno(C₂-C₆); (d) alquino(C₂-C₆); (e) cicloalquilo(C₃-C₇); (f) alquilo(C₁-C₆) sustituido con arilo o heteroarilo; (g) alqueno(C₂-C₄) sustituido con arilo o heteroarilo; (h) alquilo(C₁-C₆) sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno; (i) alquilo(C₁-C₆) sustituido con -C(O)R^{6a}; (j) alcoxi(C₁-C₆) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (k) alquil(C₁-C₆)tio sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (l) arilo; o (m) heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) guanidino; (f) heterociclico; (g) fenilo; (h) feniloxi; (i) bencilo; (j) benciloxi; (k) -NR^{8a}R^{8b}; (l) -C(O)R⁹; (m) -C(O)NR^{8a}R^{8b}; (n) -OC(O)NR^{8a}R^{8b}; (o) -C(O)OR⁹; (p) -NR⁷C(O)OR⁹; (q) -NR⁷C(O)R⁹; (r) sulfamoilo; (s) alquil(C₁-C₆)sulfonilo; (t) alquil(C₁-C₆)aminosulfonilo; (u) dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo; (v) alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (w) (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; y (x) alquil(C₁-C₆)tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

40 R^{6a} es hidrógeno; (b) alquilo(C₁-C₆); (c) alqueno(C₂-C₆); (d) alquino(C₂-C₆); (e) cicloalquilo(C₃-C₇); (f) alquilo(C₁-C₆) sustituido con arilo o heteroarilo; (g) alqueno(C₂-C₄) sustituido con arilo o heteroarilo; (h) alquilo(C₁-C₆) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (i) (C₁-C₆)alcoxi sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (j) alquil(C₁-C₆)tio sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (k) arilo; o (l) heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos en una posición sustituible con uno o más sustituyentes

seleccionados entre el grupo que consiste en (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) guanidino; (f) heterociclilo; (g) fenilo; (h) feniloxi; (i) bencilo; (j) benciloxi; (k) $-NR^{8a}R^{8b}$; (l) $-C(O)R^9$; (m) $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$; (n) $-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$; (o) $-C(O)OR^9$; (p) $-NR^7C(O)OR^9$; (q) $-NR^7C(O)R^9$; (r) sulfamoilo; (s) alquil(C₁-C₆)sulfonilo; (t) alquil(C₁-C₆)aminosulfonilo; (u) dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo; (v) alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (w) (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; y (x) alquil(C₁-C₆)tio opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno;

R^7 es (a) hidrógeno; (b) alquilo(C₁-C₆); (c) fenilo; (d) alquilo(C₁-C₆) sustituido con arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo, alquil(C₁-C₆)carbamoilo, dialquil(C₁-C₆)carbamoilo, cicloalquil(C₃-C₇)carbamoilo o heterociclil(C₃-C₇)carbamoilo; (e) alquilo(C₁-C₆) sustituido con mono-, di o tri-halógeno; o (f) cicloalquilo(C₃-C₇);

en cada ejemplo, independientemente, R^{8a} y R^{8b} son seleccionados de (i) o (ii) como sigue:

(i) R^{8a} y R^{8b} están cada uno independientemente seleccionados de (a) hidrógeno; (b) alquilo(C₁-C₆); (c) fenilo; (d) alquilo(C₁-C₆) sustituido con arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo, alquil(C₁-C₆)carbamoilo, dialquil(C₁-C₆)carbamoilo, cicloalquil(C₃-C₇)carbamoilo, o heterociclil(C₃-C₇)carbamoilo; (e) alquilo(C₁-C₆) sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; o (f) cicloalquilo(C₃-C₇); o

(ii) cada R^{8a} y R^{8b} , junto con el N al que están unidos, independientemente puede formar un anillo de 3 a 8 átomos saturado o insaturado que contiene uno o más átomos de O ó S, o uno o más átomos de N adicionales en el anillo;

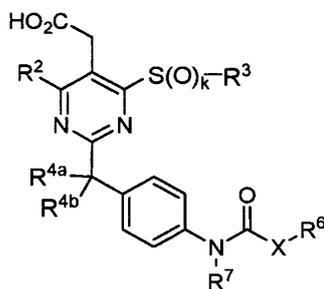
cada R^9 es independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo(C₁-C₆); (c) fenilo o (d) alquilo(C₁-C₆) sustituido con arilo, alcoxi o mono-, di- o tri-halógeno;

k es 0, 1 ó 2;

m es 1, 2, 3 o 4; y

n es 0, 1 ó 2.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula III



III

o una sal aceptable farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero del mismo, en donde:

X es un enlace sencillo, $-O(CH_2)_p-$ o $-NR^9(CH_2)_p$;

R^7 es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆); y

p es 1, 2, 3, 4, 5 o 6

5. El compuesto de la reivindicación 4,

en donde cada R^3 es independientemente alquilo(C₁-C₆); y/o

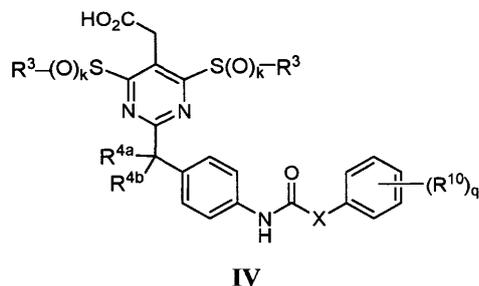
en donde R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno; y/o

en donde R^2 es S-alquilo(C₁-C₆) y R^7 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno; y/o

en donde R^6 es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) $-NR^{8a}R^{8b}$; (f) $-C(O)R^9$; (g) $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$; (h) $-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$; (i) $-NR^7C(O)OR^9$; (j) $-NR^7C(O)R^9$; (k) $-C(O)OR^9$; (l) guanidino; (m) heterociclilo; (n) fenilo; (o) feniloxi; (p) bencilo; (q) benciloxi; (r) sulfamoilo; (s) alquil(C₁-C₆)sulfonilo; (t) alquil(C₁-C₆)aminosulfonilo; (u) dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo; (v) alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; (w) (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; y (x) alquil(C₁-C₆)tio opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno; y

R^7 , y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo(C₁-C₆).

6. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero del mismo, en donde

cada R^3 es independientemente alquilo(C_1-C_6);

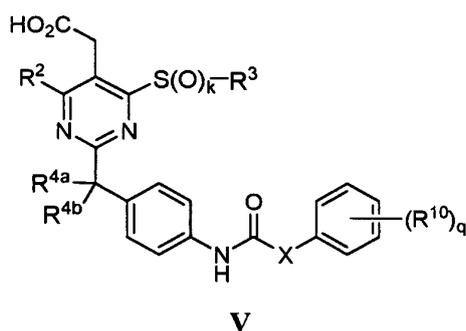
5 cada R^{10} es independientemente (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) $-NR^{8a}R^{8b}$; (f) $-C(O)R^9$; (g) $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$; (h) $OC(O)NR^{8a}R^{8b}$; (i) $-NR^7C(O)OR^9$; (j) $-NR^7C(O)R^9$; (k) $-C(O)OR^9$; (l) guanidino; (m) heterociclilo; (n) fenilo; (o) feniloxi; (p) bencilo; (q) benciloxi; (r) sulfamoilo; (s) alquilo(C_1-C_6)sulfonilo; (t) alquilo(C_1-C_6)aminosulfonilo; (u) dialquilo(C_1-C_6)aminosulfonilo; (v) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno; (w) (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno; o (x) alquilo(C_1-C_6)tio

10

opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; o

que tiene la fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero del mismo, en donde

15 R^2 es hidrógeno o halógeno;

R^3 es alquilo(C_1-C_6);

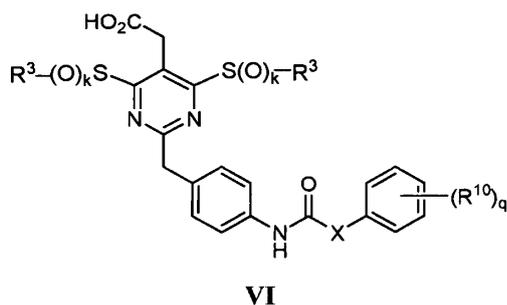
20 cada R^{10} es independientemente (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) $-NR^{8a}R^{8b}$; (f) $-C(O)R^9$; (g) $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$; (h) $OC(O)NR^{8a}R^{8b}$; (i) $-NR^7C(O)OR^9$; (j) $-NR^7C(O)R^9$; (k) $-C(O)OR^9$; (l) guanidino; (m) heterociclilo; (n) fenilo; (o) feniloxi; (p) bencilo; (q) benciloxi; (r) sulfamoilo; (s) alquilo(C_1-C_6)sulfonilo; (t) alquilo(C_1-C_6)aminosulfonilo; (u) dialquilo(C_1-C_6)aminosulfonilo; (v) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno; (w) alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; y (x) alquilo(C_1-C_6)tio

20

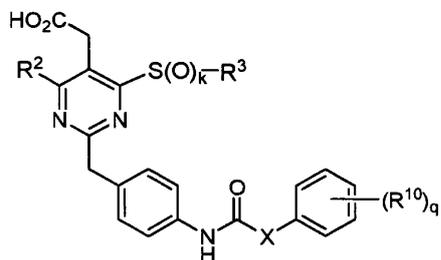
opcionalmente sustituido con mono-, di-, o tri-halógeno; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; o

que tiene la fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero, del mismo; o que tiene la fórmula VII:



VII

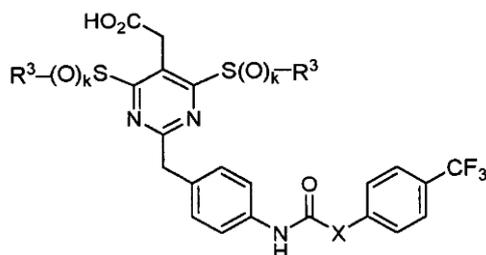
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero del mismo.

5 7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde

cada R¹⁰ es independientemente (a) halógeno; (b) ciano; (c) nitro; (d) hidroxilo; (e) -NH₂; (f) -NHalquilo(C₁-C₆); (g) -Nalquilo(C₁-C₆)₂; (h) -C(O)alquilo(C₁-C₆); (i) -CO₂H; (j) -NHC(O)alquilo(C₁-C₆); (k) -C(O)Oalquilo(C₁-C₆); (l) fenilo; (m) fenilo; (n) bencilo; (o) benciloxi; (p) sulfamoilo; (q) alquil(C₁-C₆)sulfonilo; (r) alquil(C₁-C₆)aminosulfonilo; (s) dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo; (t) alquil(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con mono-, di- o trihalógeno; (u) (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o trihalógeno; o (v) alquil(C₁-C₆)tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno.

10

8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula VIII:

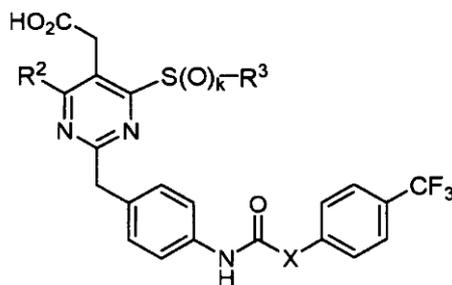


VIII

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero del mismo, en donde

15 X es un enlace sencillo, -O- o -NH; o

que tiene la fórmula IX:



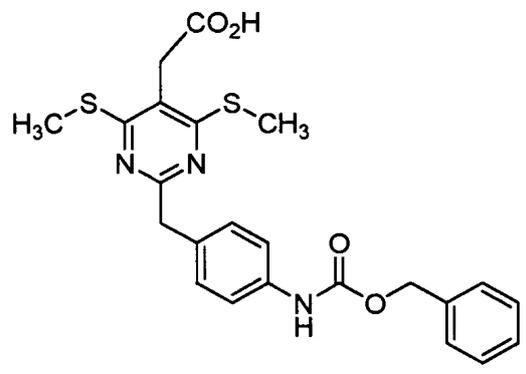
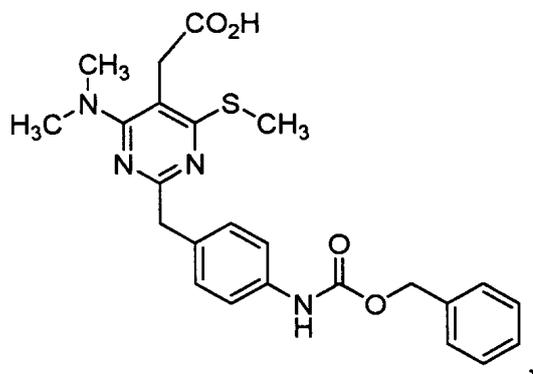
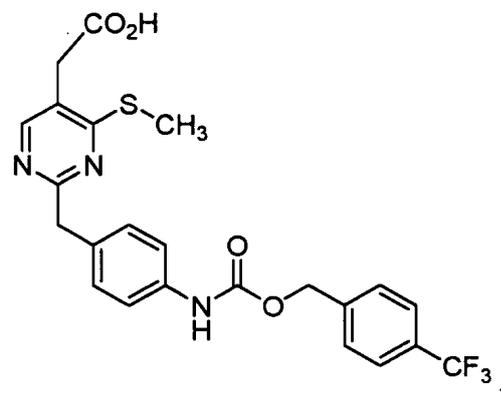
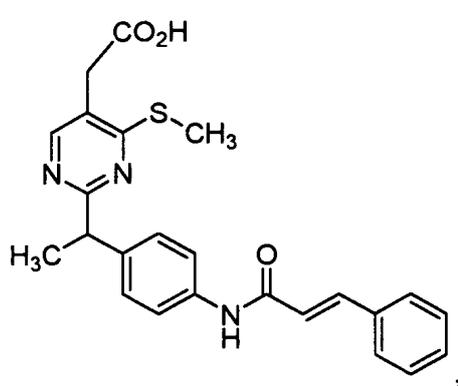
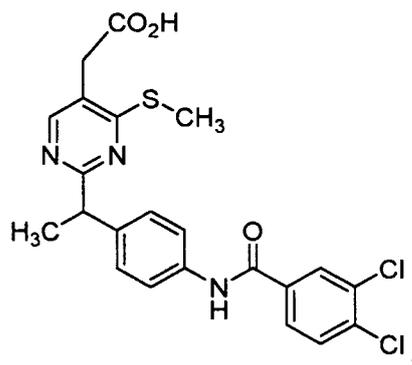
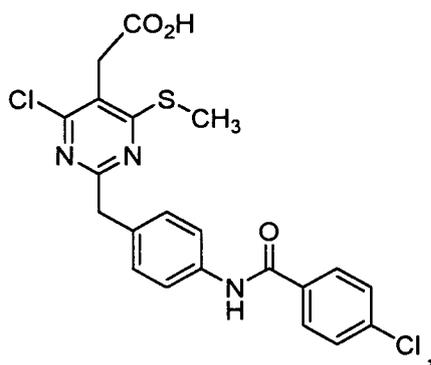
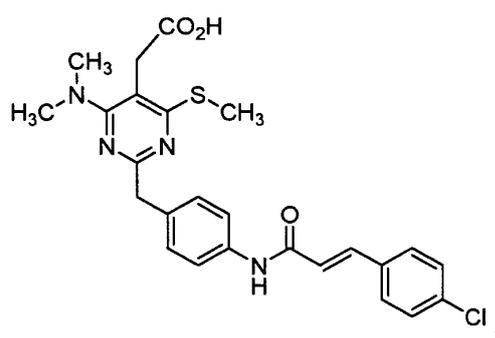
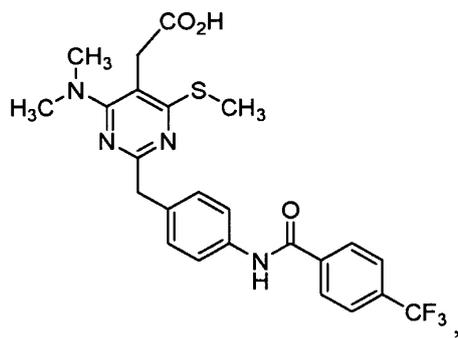
IX

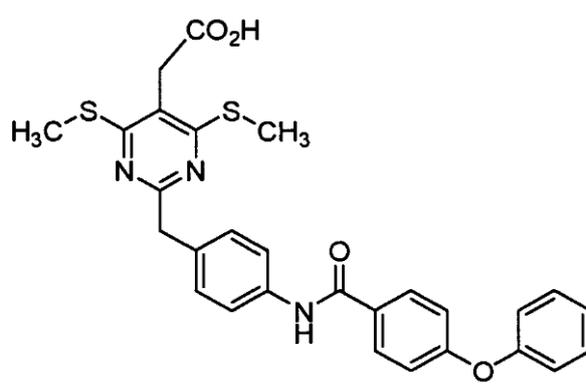
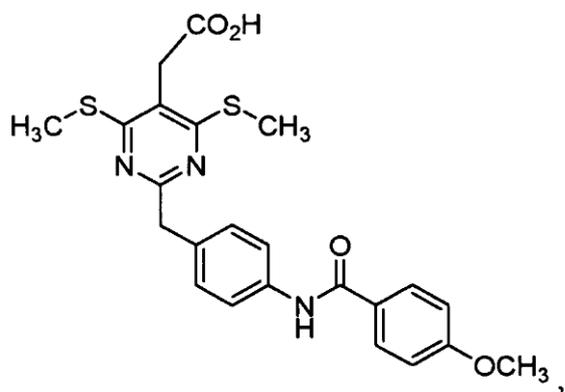
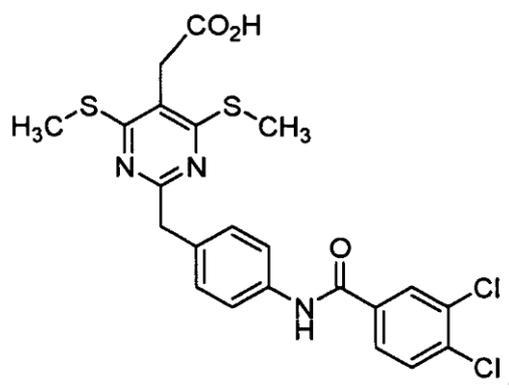
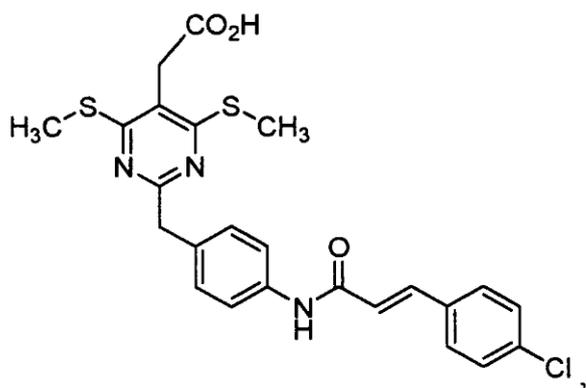
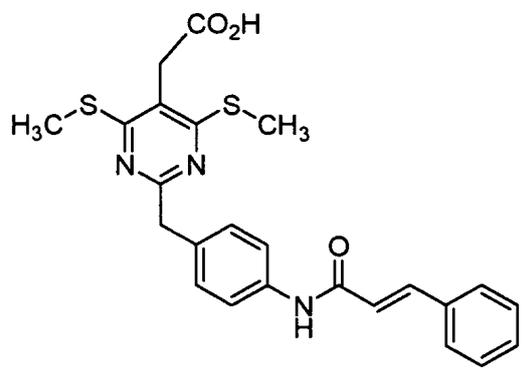
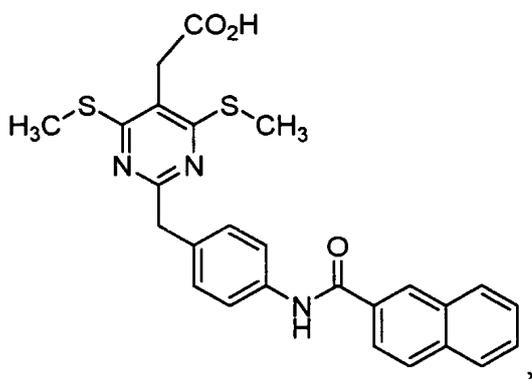
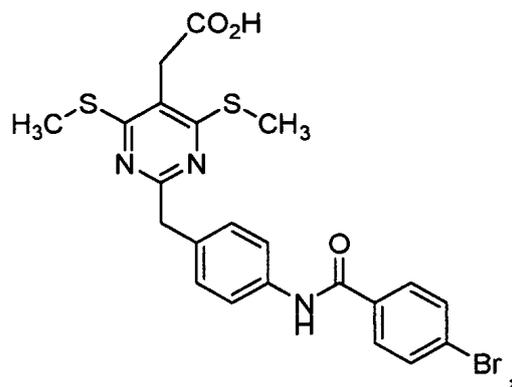
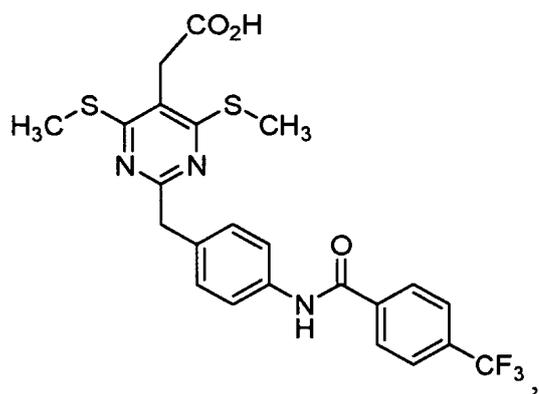
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero del mismo, en donde

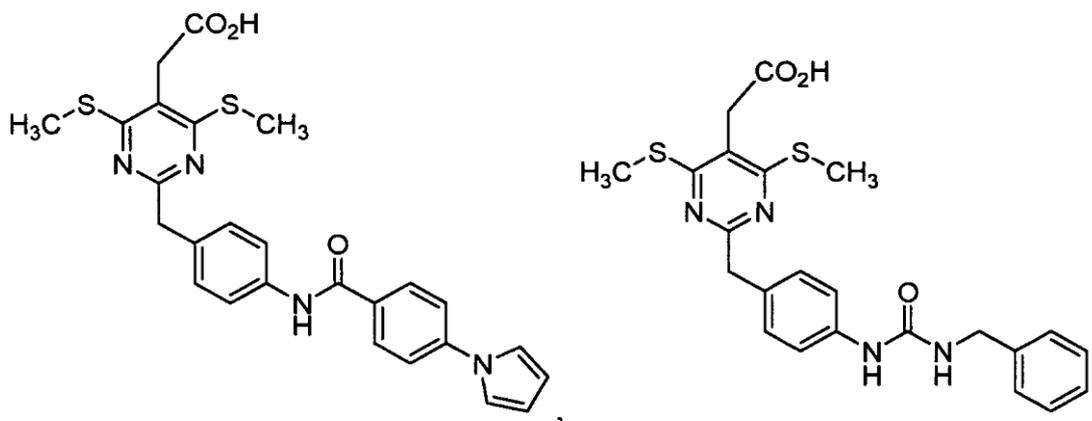
R² es hidrógeno o halógeno; y

20 X es un enlace sencillo, -O- o -NH.

9. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una fórmula seleccionada de:







o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad alérgica, o uno o más de sus síntomas;
- una enfermedad relacionada con los eosinófilos, o uno o más de sus síntomas;
- una enfermedad relacionada con los basófilos, o uno o más de sus síntomas;
- una enfermedad inflamatoria, o uno o más de sus síntomas;
- 10 una enfermedad o condición, o uno o más de sus síntomas, en donde la enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste en el asma, asma inducida por el ejercicio, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, síndrome de Churo-Strauss, sinusitis, leucemia basófila, urticaria crónica, leucocitosis basófila, soriasis, eczema, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), y artritis;
- 15 una enfermedad o condición, o uno o más de sus síntomas, en donde la enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste en el asma, asma inducida por el ejercicio, rinitis alérgica, dermatitis atópica, y conjuntivitis alérgica;
- una enfermedad o condición, o uno o más de sus síntomas, en donde la enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste en el síndrome de Churg-Strauss y la sinusitis;
- 20 una enfermedad o condición, o uno o más de sus síntomas, en donde la enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste en la leucemia basófila, urticaria crónica, y leucocitosis basófila;
- una enfermedad o condición, o uno o más de sus síntomas, en donde la enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste en la soriasis, eczema, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), y artritis.
- 25 12. El compuesto según las reivindicaciones 1-9, para uso en la terapia de cualquiera de las enfermedades según la reivindicación 11, caracterizado porque el compuesto se prepara para ser administrado en combinación o alternando con un segundo agente terapéutico; opcionalmente en donde el segundo agente terapéutico es útil en el tratamiento del asma, asma inducida por el ejercicio, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, síndrome de Churg-Strauss, sinusitis, leucemia basófila, urticaria crónica, leucocitosis basófila, soriasis, eczema,
- 30 enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), artritis o sus síntomas.