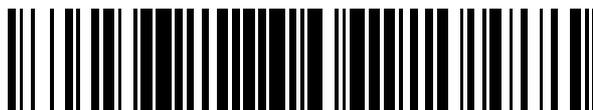


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 968**

51 Int. Cl.:
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/4748 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05711446 .4**
96 Fecha de presentación: **14.01.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1708701**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2006**

54 Título: **Moduladores de la actividad del receptor de glucocorticoides, AP-1, y/o NF-kB y su uso**

30 Prioridad:
16.01.2004 US 537437 P
13.01.2005 US 34822

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.11.2012

73 Titular/es:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON, NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:
DUAN, JINGWU;
SHEPPECK, JAMES;
JIANG, BIN y
GILMORE, JOHN, L.

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 390 968 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de la actividad del receptor de glucocorticoides, AP-1, y/o NF- κ B y su uso

La presente solicitud reivindica los derechos de prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 60/537.437 presentada el 16 de enero de 2004.

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona una clase de nuevos compuestos no esteroideos que tienen propiedades físicas deseables, tales como menor lipofilia, que demuestran al mismo tiempo una modulación sorprendentemente eficaz de la actividad del receptor de glucocorticoides, AP-1 y/o NF- κ B y que, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como obesidad, diabetes y enfermedades inflamatorias o inmunitarias asociadas.

10 Antecedentes de la invención

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

Existen muchas moléculas de señalización (quinasas y fosfatasa) aguas arriba de AP-1 y NF- κ B que son posibles dianas de fármacos terapéuticos. La quinasa JNK desempeña una función esencial en la regulación de la fosforilación y activación posterior de c-jun, una de las subunidades que constituye el complejo AP-1 (fos/c-jun). Se ha mostrado que ciertos compuestos que inhiben a JNK son eficaces en modelos animales de enfermedades inflamatorias. Véase Manning AM y Davis RJ, *Nature Rev. Drug Disc.*, V. 2, 554 (2003). Una quinasa crítica para la activación de NF- κ B es la quinasa I κ B (IKK). Esta quinasa desempeña una función clave en la fosforilación de I κ B. Una vez que I κ B se ha fosforilado, experimenta una degradación que conduce a la liberación de NF- κ B, que puede translocarse al núcleo y activar la transcripción de los genes descritos anteriormente. Se ha mostrado que un inhibidor de IKK, BMS-345541, es eficaz en modelos animales de enfermedades inflamatorias. Véase Burke JR., *Curr Opin Drug Discov Devel.*, Sep; 6(5), 720-8, (2003).

Además de inhibir las cascadas de señalización implicadas en la activación de NF- κ B y AP-1, se ha mostrado que el receptor de glucocorticoides inhibe la actividad de NF- κ B y AP-1 mediante interacciones físicas directas. El receptor de glucocorticoides (RG) es un miembro de la familia de receptores hormonales nucleares de factores de transcripción, y un miembro de la familia de hormonas esteroideas de factores de transcripción. El marcaje de afinidad de la proteína del receptor de glucocorticoides permitió la producción de anticuerpos contra el receptor, lo cual facilitó la clonación de los receptores de glucocorticoides. Véanse los resultados en seres humanos en Weinberger, y col., *Science* 228, 640-742, (1985); Weinberger, y col., *Nature*, 318, 670-672 (1986) y véanse los resultados en ratas en Miesfeld, R., *Nature*, 312, 779-781, (1985).

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

Además de producir transrepresión, la interacción de un glucocorticoide con RG puede hacer que RG induzca la transcripción de determinados genes. Esta inducción de la transcripción se denomina transactivación. La transactivación requiere la dimerización de RG y la unión a un elemento de respuesta a glucocorticoides (ERG).

Ciertos estudios recientes que usan un ratón transgénico defectuoso en la dimerización de RG, que no puede unirse al ADN, han mostrado que las actividades de transactivación (unión al ADN) de RG podrían separarse del efecto transrepressor (no unión al ADN) de GR. Estos estudios también indican que muchos de los efectos secundarios de la terapia con glucocorticoides se deben a la capacidad de GR para inducir la transcripción de diversos genes implicados en el metabolismo, mientras que la transrepresión, que no requiere la unión al ADN, conduce a la supresión de la inflamación. Véase Tuckermann, J. y col., *Cell*, 93, 531 (1998) y Reichardt, HM, *EMBO J.*, 20, 7168 (2001).

La solicitud PCT WO 2004/009017 publicada el 29 de enero de 2004, cedida al Solicitante, describe compuestos de biciclooctano sustituidos útiles en el tratamiento de enfermedades tales como obesidad, diabetes y enfermedades inflamatorias o inmunitarias asociadas.

El documento EP1201660 desvela moduladores de receptores de glucocorticoides tricíclicos.

5 Los compuestos que modulan la actividad de AP-1 y NF-κB serían útiles ya que dichos compuestos serían útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunitarias tales como osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplantes y enfermedad de injerto contra huésped.

10 Además, con respecto a la ruta de receptores de glucocorticoides, se sabe que los glucocorticoides son agentes antiinflamatorios potentes, sin embargo su uso sistémico está limitado por efectos secundarios. Supondrían un gran beneficio para un número muy grande de pacientes con enfermedades inflamatorias compuestos que conservaran la eficacia antiinflamatoria de los glucocorticoides y que minimizaran al mismo tiempo efectos secundarios tales como diabetes, osteoporosis y glaucoma.

15 También en relación con RG, la técnica necesita compuestos que antagonicen la transactivación. Dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades metabólicas asociadas con niveles aumentados de glucocorticoides, tales como diabetes, osteoporosis y glaucoma.

Adicionalmente en relación con RG, la técnica necesita compuestos que produzcan transactivación. Dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades metabólicas asociadas con una deficiencia de glucocorticoides. Estas enfermedades incluyen la enfermedad de Addison.

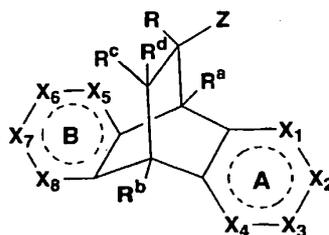
20 Adicionalmente, existe la necesidad de nuevos compuestos con mejor actividad que los moduladores conocidos de la actividad de RG, AP-1 y/o NF-κB. También sería deseable y preferible encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en una o más categorías, que pueden ser, pero sin limitación, las siguientes: (a) propiedades farmacéuticas; (b) necesidad de dosificación; (c) factores que disminuyen las características de concentración máxima (pico) a mínima (valle) en sangre; (d) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (e) factores que disminuyen la susceptibilidad a interacciones clínicas fármaco-fármaco; (f) factores que disminuyen la posibilidad de efectos secundarios adversos; (g) factores que mejoran los costes de fabricación o viabilidad y (h) factores que conducen a propiedades físicas deseables. Por ejemplo, una molécula diseñada para la administración oral debe tener propiedades hidrófilas y lipófilas equilibradas de manera que sea soluble en agua y al mismo tiempo se mantenga permeable a las membranas celulares, permitiéndose de esta manera la absorción en el tracto gastrointestinal.

Descripción de la invención

35 La presente invención proporciona una clase de nuevos compuestos no esteroideos que tienen un equilibrio deseable de propiedades hidrófilas y lipófilas, que demuestran una actividad inesperadamente eficaz del receptor de glucocorticoides, AP-1 y/o NF-κB en comparación con moduladores conocidos de la actividad del receptor de glucocorticoides, AP-1 y/o NF-κB. También se proporcionan composiciones farmacéuticas y compuestos de fórmula (1) para su uso en procedimientos tratar la obesidad, diabetes y enfermedades inflamatorias e inmunitarias asociadas.

40 Los biciclooctanos sustituidos con piridilo descritos en la solicitud WO 2004/009017 publicada el 29 de enero de 2004 y cedida al Solicitante, tienen valores de CE₅₀ de AP-1 mayores de 10 μM de acuerdo con el ensayo descrito más adelante. Por el contrario, los compuestos de la presente invención demuestran una actividad de AP-1 inesperadamente elevada, y conservan al mismo tiempo un equilibrio hidrófilo y lipófilo deseable como se muestra por su lipofilia relativamente baja. Los compuestos de la presente invención tienen valores CE₅₀ de AP-1 menor de 3 μM, preferentemente menor de 1 μM, e incluso más preferentemente menor de 0,1 μM.

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de fórmula (I)



(I)

45 estereoisómeros de los mismos, o un solvato de los mismos, o un profármaco de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

R es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, arilalquilo, ariloxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, ariloxialquilo o hidroxiarilo;

5 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, ciano, heteroarilaminocarbonilo, cicloheteroalquilcarbonilo, cianoalquilo, alquilaminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxiarilo, ariloxialquilo, alquiloxialquilo, nitro, NR^eR^f , CHO, CO_2 alquilo, $CONR^eR^f$, $CH_2NR^eR^f$, CO_2H , CH_2OH , $CH_2NR^eR^f$, NHCOR⁹, $NHCONR^eR^f$ y $NHSO_2R^9$; R^c y R^d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, NR^eR^f , arilo, hidroxilo, ariloxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxiarilo y ariloxialquilo;

10 R^e y R^f cada vez que aparecen son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, amino sustituido, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo, con la condición de que R^e y R^f no sean ambos alcoxi o amino;

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

R^9 cada vez que aparece se selecciona entre hidrógeno, arilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, amino sustituido, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo;

20 Z es $S(O)_tNR^1R^2$, $CONR^1R^2$ o $CH_2NR^1R^2$ en los que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloalqueno, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxiarilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo o hidroxialquilo y en los que t es 1 ó 2; y los anillos A y B representan anillos carbocíclicos o heterocíclicos, parcialmente saturados o insaturados de 6 miembros;

25 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$ y X_8 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre CR^{15} , $CR^{16}R^{17}$, N; y NR^{18} ;

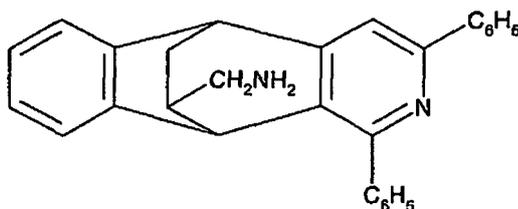
R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, ciano, heteroarilaminocarbonilo, cicloheteroalquilcarbonilo, cianoalquilo, (alquil)₀₋₂aminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxiarilo, ariloxialquilo, nitro, amino, amino sustituido, formilo, C(O)alquilo, CO_2 alquilo, OC(O)alquilo, OCO_2 alquilo, hidroxiarilo, ariloxialquilo, CO_2H , CH_2OH , (alquil)₀₋₂carbonilamino, urea y alquilsulfonilamino (son compuestos preferidos aquellos en los que al menos uno de X_1, X_4, X_5 y/o X_8 es CR^{15} y CR^{16} se selecciona entre halo, ciano, nitro, aminoalquilo, formilo, CO_2 alquilo, COOH, OC(O)alquilo, OCO_2 alquilo, $CONR^eR^f$ y aminocarbonilo y se prefieren más compuestos en los que R^{15} es hidrógeno, halógeno, ciano, COOH, CH_2NH_2 o $CONH_2$);

35 o R^{16} y R^{17} se toman juntos para formar oxo;

R^{18} se selecciona entre hidrógeno, arilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, amino sustituido, alcoxialquilo, CO_2 alquilo, C(O)alquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo; y $R^e, R^f, R^h, R^{15}, R^{16}, R^{17}$ y R^{18} se seleccionan independientemente en cada aparición; con las siguientes condiciones:

- 40 (i) uno de X_1, X_2, X_3 y X_4 y/o uno de X_5, X_6, X_7 y X_8 es N o NR^{18} y no más de dos de $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$ y X_8 es N o NR^{18} .
 (ii) X^1 y X^5 no son ambos átomos de nitrógeno; y
 (iii) X^4 y X^8 no son ambos átomos de nitrógeno;

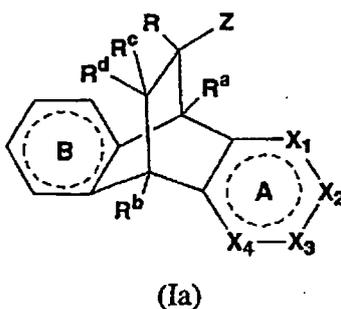
y con la condición adicional de que el compuesto no sea de la fórmula A:



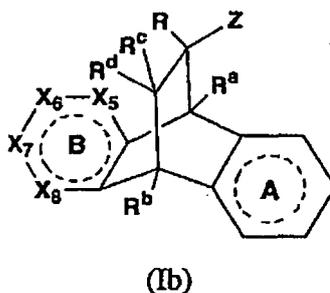
A.

45 El compuesto de fórmula A se desvela en Prostakov N.S. y col., Khimiya Geterots. Soed., vol. 2, 1982, 233-235 como Compuesto VIII y no forma parte de la presente invención en la medida en que la presente invención se refiere compuestos *per se*.

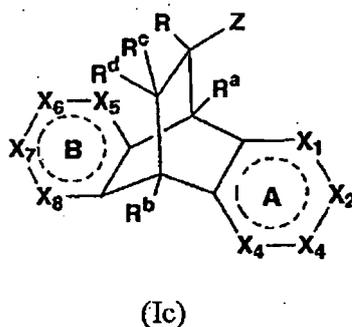
50 Compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula (I), como se ha definido anteriormente, tienen las siguientes estructuras, (Ia), (Ib) o (Ic): Tanto si se enumeran específicamente como si no, todos los compuestos preferidos descritos en el presente documento incluyen profármacos de los mismos, así como estereoisómeros de los mismos, un solvato de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



estereoisómeros de los mismos, o un solvato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que uno de X₁, X₂, X₃ o X₄ es N o NR¹⁸;



5 estereoisómeros de los mismos, o un solvato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que uno de X₅, X₆, X₇ o X₈ es N o NR¹⁸; o



estereoisómeros de los mismos, o un solvato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que uno de X₅ - X₈ es N o NR¹⁸ y uno de X₁ - X₄ es N o NR¹⁸.

10 Son compuestos incluso más preferidos dentro del alcance de fórmula (I), definida anteriormente, aquellos en los que los anillos A y B son anillos saturados de 6 miembros.

Otros compuestos preferidos incluyen los descritos en los párrafos 1-7, que se encuentran inmediatamente a continuación.

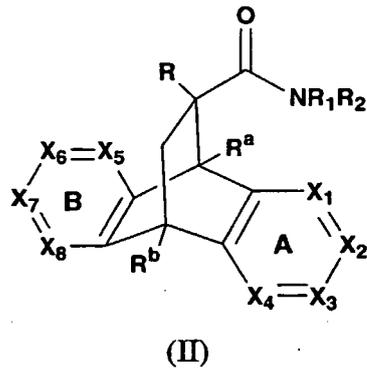
15 1. Compuestos dentro del alcance de las fórmulas (Ia), (Ib) y (Ic) (anteriores), estereoisómeros de los mismos, o un solvato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que

R es alquilo; y

R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ciano, nitro, amino, formilo, CO₂alquilo, CONR^eR^f y CH₂NR^eR^f.

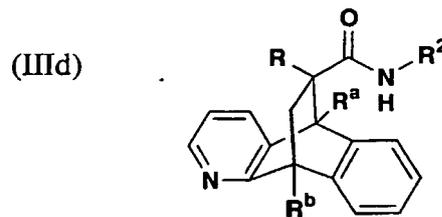
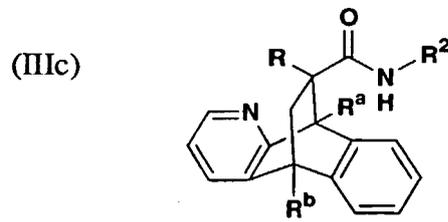
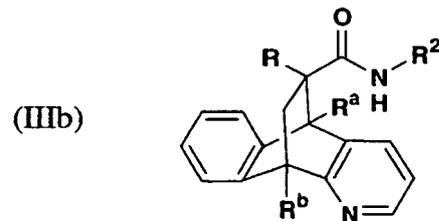
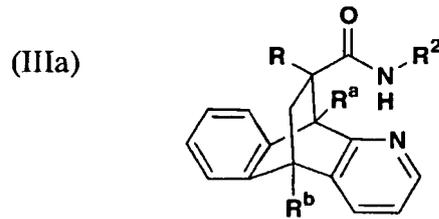
20 Más preferentemente aquellos compuestos, estereoisómeros de los mismos, o un solvato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que R^c y R^d son cada uno H.

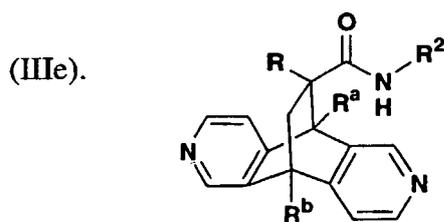
2. Un compuesto dentro del alcance de la realización del párrafo número 1, estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de fórmula (II)



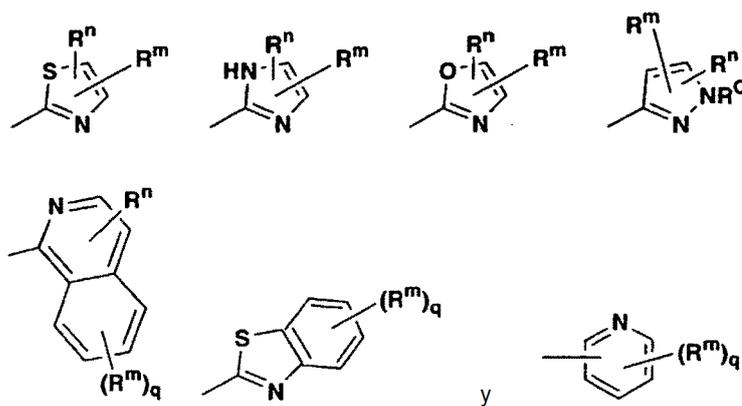
estereoisómeros de los mismos, o un solvato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R es H o alquilo; y R^b es H, alquilo, halo, CN, NO₂, NH₂ o CHO y uno de R¹ y R² es heteroarilo.

- 5 3. Un compuesto dentro del alcance de la realización de los párrafos número 1-2, estereoisómeros del, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de las siguientes fórmulas (IIIa-e):





4. Un compuesto dentro del alcance de las realizaciones de los párrafos número 1-3, estereoisómeros de los mismos, o un solvato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que R² se selecciona entre los siguientes:



5

en los que

R es alquilo; y

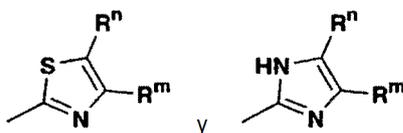
R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo_{C1-4}, bromo, cloro, nitro, ciano, formilo o amino.

10 R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alcoxi, -CO₂R^g, -C(O)N(R^e)(R^f), alquilo, alquilo sustituido, arilo y heteroarilo;

R^o es hidrógeno o alquilo; y

q es 1 ó 2.

15 5. Un compuesto dentro del alcance de las realizaciones de los párrafos número 1-4, estereoisómeros de los mismos, un solvato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que R² se selecciona entre las siguientes fórmulas:



en las que

R es alquilo_{C1-4},

20 Rⁿ es hidrógeno o halógeno (preferentemente Rⁿ es hidrógeno, bromo o cloro, más preferentemente hidrógeno); R^m se selecciona entre naftilo, quinolinilo o -C(R¹⁹)(R²⁰)-T, en el que el grupo naftilo o quinolinilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ perfluoro sustituido, ciano, nitro o halógeno;

25 T es un anillo cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada anillo sustituido con 0-1 R²¹ y 0-4 R²² (preferentemente, T es un anillo fenilo, naftilo, pirimidilo, piridinilo, piridazinilo, piperazinilo, tiofenilo, tiazolilo, isoxazolilo o imidazolilo, cada anillo de los mismos está sustituido con 0-4 R²²);

R¹⁹ y R²⁰ son independientemente cada vez que aparecen hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, ciano, nitro, NR^eR^f o CHO;

30 o R¹⁹ y R²⁰ se combinan para formar =O o un doble enlace, en el que el doble enlace está sustituido con hidrógeno, arilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, amino sustituido, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

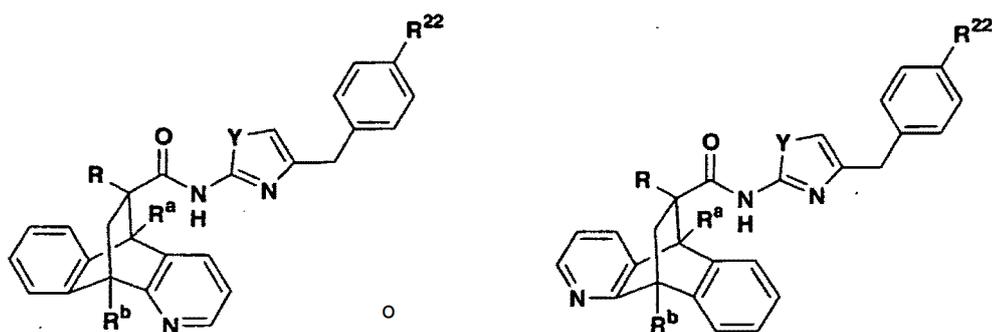
(preferentemente, R¹⁹ y R²⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno o hidroxilo; o R¹⁹ y R²⁰ se combinan para formar =O);

R^{21} y R^{22} son, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, arilo, arilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, ciano, heteroarilaminocarboilo, cicloheteroalquilcarbonilo, cianoalquilo, alquilaminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxiarilo, ariloxialquilo, nitro, oxo, NR^eR^f , CHO, CO_2 alquilo, hidroxiarilo, ariloxialquilo, $CONR^eR^f$, $CH_2NR^eR^f$, CO_2H , CH_2OH , $CH_2NHC(O)R^eR^f$, $NHCOR^i$, $NH-CONR^eR^f$, $NHSO_pR^g$, $-SO_2NR^eR^f$, $NR^eSO_2NR^eR^f$ o $NR^eSO_pR^g$;

o R^{21} y R^{22} situados en átomos adyacentes pueden tomarse juntos para formar un anillo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

(preferentemente, R^{22} es hidrógeno, alcoxi C_{1-4} ; halógeno, pirimidina, isoxazol, pirazol o piridina, en el que los grupos alcoxi C_{1-4} , halógeno, pirimidina, isoxazol, pirazol o piridina, están sustituidos con hidrógeno, morfolinilo, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} ; y R^a y R^b se selecciona entre H, CH_3 , Cl, Br y CN).

6. Un compuesto dentro del alcance de las realizaciones de los párrafos número 1-5, compuesto dentro del alcance de las realizaciones de los párrafos número 1-4, estereoisómeros de los mismos, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguientes estructuras:

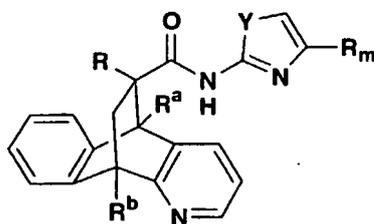


en las que:

R es alquilo C_{1-4} ; y

R^{22} es hidrógeno, alcoxi C_{1-4} ; halógeno, pirimidina, isoxazol, pirazol o piridina, en el que los grupos alcoxi C_{1-4} ; halógeno, pirimidina, isoxazol, pirazol o piridina están sustituidos con hidrógeno, morfolinilo, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} (preferentemente hidrógeno, halógeno, alcoxi y piridina).

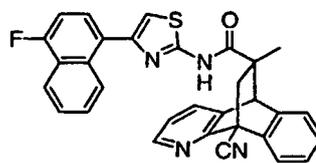
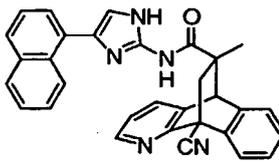
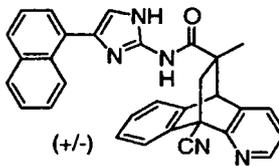
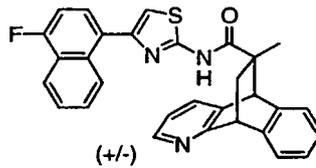
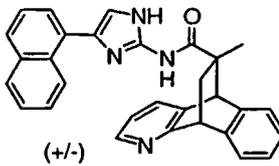
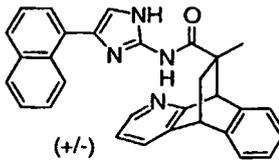
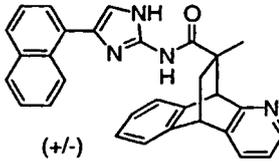
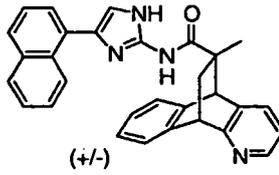
6. Un compuesto dentro del alcance de las realizaciones de los párrafos número 1-4, estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene las siguientes estructuras:

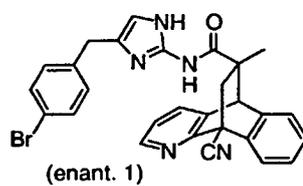
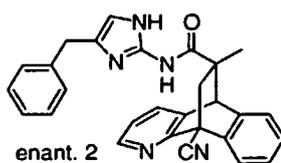
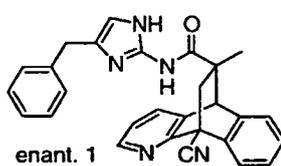
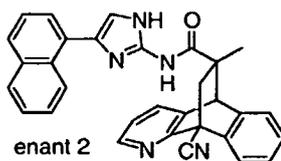
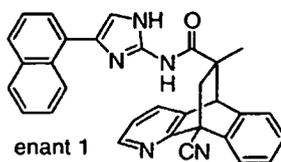
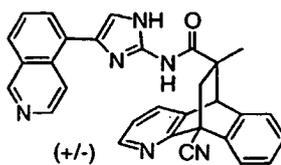
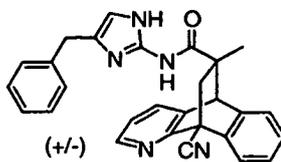
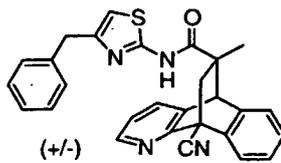


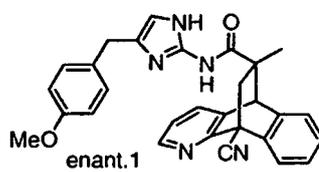
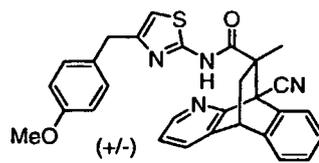
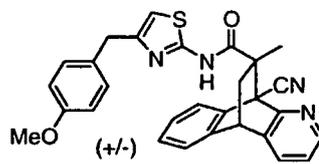
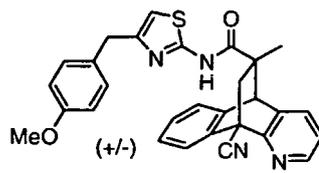
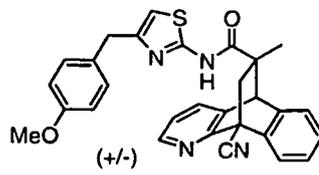
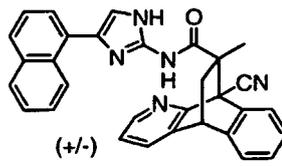
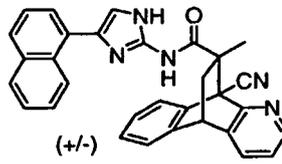
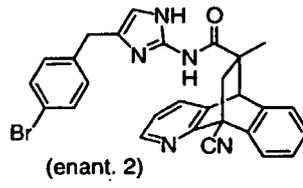
estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

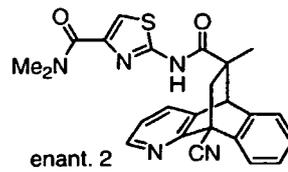
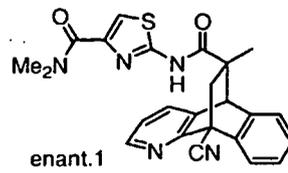
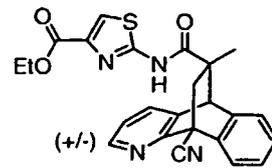
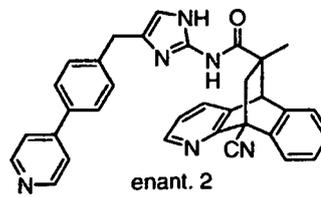
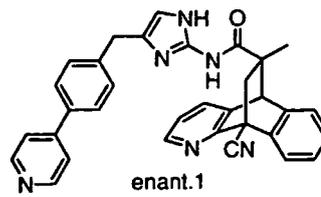
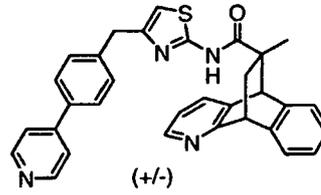
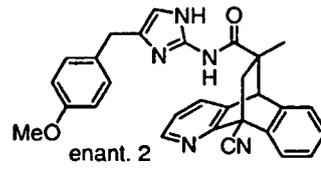
R_m es 4-isoquinolinilo, naftilo, 1-[(4-metil)naftilo], 1-(4-fluoro)naftilo, 1-(6-metoxinaftilo), éster alquílico del ácido carboxílico, dialquilamida o (t-butil)fenilo (preferentemente 4-isoquinolinilo, naftilo, 1-(4-fluoro)naftilo, éster etílico del ácido carboxílico o dimetilamida).

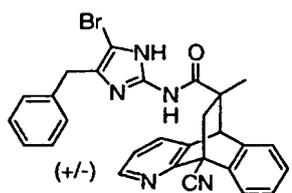
7. El compuesto como se define en la fórmula (I) que tiene la estructura



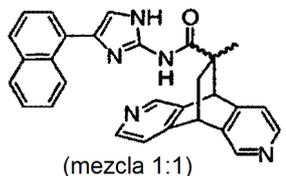








o



o

5 (ii) un estereoisómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de (i), de los mismos.

En otra realización de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedades dermatológicas, enfermedades alérgicas, enfermedades oftálmicas, enfermedades respiratorias, enfermedades hematológicas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, diabetes, obesidad y enfermedades neoplásicas, así como otros usos como se describe en el presente documento, que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz (dependiendo de su uso) de un compuesto de fórmula (I) de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedades dermatológicas, enfermedades alérgicas, enfermedades oftálmicas, enfermedades respiratorias, enfermedades hematológicas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, diabetes, obesidad y enfermedades neoplásicas, es decir, enfermedades asociadas con el producto de expresión de un gen cuya transcripción se estimula o reprime por receptores de glucocorticoides, o enfermedades asociadas con la transcripción inducida por AP-1 y/o NF-κB (particularmente AP-1), o enfermedades asociadas con la expresión de genes dependiente de AP-1 y/o NF-κB (particularmente AP-1), en el que la enfermedad está asociada con la expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o NF-κB (particularmente AP-1), incluyendo trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunitarias como se describe más adelante en el presente documento, que incluye la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de la invención a un paciente.

Otra realización de la presente invención implica un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con el producto de expresión de un gen cuya transcripción se estimula o reprime por receptores de glucocorticoides, o un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la transcripción inducida por AP-1 y/o NF-κB (particularmente AP-1), o un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la expresión de genes dependiente de AP-1 y/o NF-κB (particularmente AP-1), en el que la enfermedad está asociada con la expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o NF-κB (particularmente AP-1), tal como trastornos inflamatorios e inmunitarios, cáncer y trastornos tumorales tales como tumores sólidos, linfomas y leucemia, e infecciones fúngicas tales como micosis fungoide.

La expresión "enfermedad asociada con la transactivación de RG", como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad asociada con el producto de transcripción de un gen cuya transcripción se transactiva por un RG. Dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación: osteoporosis, diabetes, glaucoma, pérdida muscular, hinchazón facial, cambios de personalidad, hipertensión, obesidad, depresión y SIDA, afecciones relacionadas con la cicatrización de heridas, insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria y enfermedad de Addison.

El término "tratar" o "tratamiento", en todas sus formas gramaticales, como se usa en el presente documento, se refiere a la prevención, reducción o mejora, alivio parcial o completo, o cura de una enfermedad, trastorno o afección, en el que la prevención indica el tratamiento de una persona que está en riesgo de desarrollar tal enfermedad, trastorno o afección.

Las expresiones "receptor de glucocorticoides" y "RG", como se usan en el presente documento, se refieren a un miembro de la familia de receptores hormonales nucleares ("RHN") de factores de transcripción que se unen a glucocorticoides y que estimulan o reprimen la transcripción o a GR-beta. Estas expresiones, como se usan en el presente documento, se refieren a receptores de glucocorticoides de cualquier fuente, incluyendo pero sin limitación:

receptor de glucocorticoides humano, como se desvela en Weinberger, y col. Science 228, p640-742 (1985), y en Weinberger, y col. Nature, 318, p670-672 (1986); receptor de glucocorticoides de rata como se desvela en Miesfeld, R. Nature, 312, p779-781 (1985); receptor de glucocorticoides de ratón como se desvela en Danielson, M. y col. EMBO J., 5, 2513; receptor de glucocorticoides de oveja como se desvela en Yang, K., y col. J. Mol. Endocrinol. 8, p173-180 (1992); receptor de glucocorticoides de tití como se desvela en Brandon, D.D., y col., J. Mol. Endocrinol. 7, p89-96 (1991); y RG-beta humano como se desvela en Hollenberg, SM. y col. Nature, 318, p635, 1985, Bamberger, C.M. y col. J. Clin Invest. 95, p2435 (1995).

La expresión "enfermedad o trastorno asociado con AP-1 y/o NF- κ B", como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad asociada con el producto de expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o NF- κ B. dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación: enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunitarios; cáncer y trastornos tumorales tales como tumores sólidos, linfomas y leucemia; e infecciones fúngicas tales como micosis fungoide.

La expresión "enfermedades o trastornos inflamatorios o inmunitarios asociados" se usa en el presente documento para incluir cualquier afección, enfermedad o trastorno que tiene un componente inflamatorio o inmunitario, incluyendo, pero sin limitación, cada una de las siguientes afecciones: rechazo de trasplantes (por ejemplo, de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (por ejemplo, células de los islotes), médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel (tal como se emplea en el tratamiento de quemaduras), xenoinjertos de válvula cardíaca, enfermedad del suero y enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de Tipo I y de Tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedad inflamatoria intestinal (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), pioderma, gangrenoso, lupus (lupus sistémico eritematoso), miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis; eccema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Behcet o Sjogren (ojo/boca seca), anemia immunohemolítica o perniciosa, aterosclerosis, enfermedad de Addison (enfermedad autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales), insuficiencia suprarrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmunitaria (conocida también como síndrome poliglandular autoinmunitario), glomerulonefritis, esclerodermia, morfea, liquen plano, vitiligo (despigmentación de la piel), alopecia areata, alopecia autoinmunitaria, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre y alveolitis; enfermedades de hipersensibilidad mediada por linfocitos T, incluyendo hipersensibilidad por contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto (incluyendo la debida a hiedra venenosa), urticaria, alergias en la piel, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca); enfermedades inflamatorias tales como osteoartritis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de Sezari y enfermedades vasculares que tiene un componente inflamatorio y/o proliferativo tal como reestenosis, estenosis y arterosclerosis. Las enfermedades inflamatorias o inmunitarias asociadas también incluyen, pero sin limitación: trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedades dermatológicas, enfermedades alérgicas, enfermedades oftálmicas, enfermedades respiratorias, enfermedades hematológicas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis aguda no específica, artritis gotosa aguda, osteoartritis postraumática, sinovitis de osteoartritis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis bulosa herpetiforme, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica perenne o estacional, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zoster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia de tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmunitaria), leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda infantil, enteritis regional, vasculitis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo de trasplantes de órganos sólidos, septicemia. Los tratamientos preferidos incluyen el tratamiento del rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de Tipo I, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus sistémico eritematoso, psoriasis y enfermedad pulmonar crónica.

Además, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad asociada con la transcripción inducida por AP-1 y/o inducida por NF- κ B (particularmente, la transcripción inducida por AP-1), en el que un compuesto de fórmula (I) de la invención se administra a un paciente que está en riesgo de desarrollar la enfermedad en una cantidad terapéuticamente eficaz para inducir la transrepresión por RHN de la transcripción inducida por AP-1 y/o inducida por NF- κ B (particularmente la transcripción inducida por AP-1), tratándose de esta manera la enfermedad.

En los presentes procedimientos, con los compuestos de la invención pueden empelarse otros agentes terapéuticos, tales como los descritos más adelante en el presente documento. En los procedimientos de la presente invención, dichos otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes, simultáneamente con o después de la administración del compuesto o compuestos de la presente invención.

En una realización particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de los trastornos ejemplares anteriormente mencionados independientemente, por ejemplo, de su etiología, para el tratamiento del

rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal e infecciones víricas.

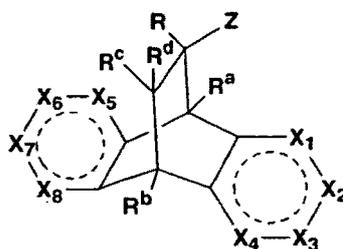
Procedimientos de síntesis

5 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por muchos procedimientos disponibles para los expertos en materia de química orgánica. A continuación, se describen esquemas de síntesis generales, de acuerdo con la presente invención, para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las técnicas posibles que un experto en la materia pudiera usar para preparar los compuestos desvelados en el presente documento. Diferentes procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia. Además, las diversas etapas en la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para dar el compuesto o compuestos deseados.

10 Se proporcionan ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los procedimientos en los esquemas generales, en la sección de preparaciones y ejemplos que se expone más adelante en el presente documento.

Compuestos de fórmula (I)

15 Los compuestos de fórmula (I) de la invención se preparan como se describe en los siguientes Esquemas y ejemplos. En los esquemas, los diversos grupos X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, Z, R, R^a, R^b, R^c y R^d corresponden aquellos descritos anteriormente.



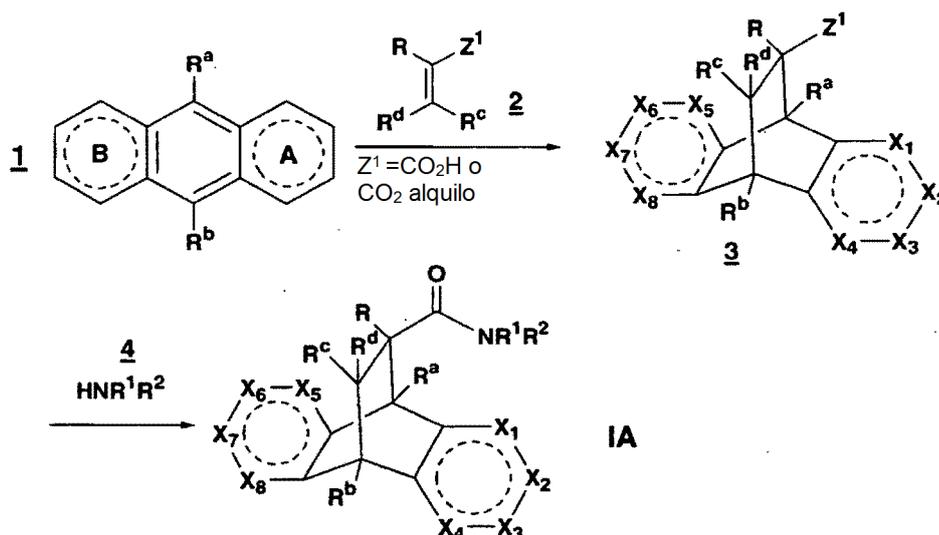
(I)

Esquema A

Procedimientos generales que pueden usarse para la síntesis de compuestos de la invención de estructura IA de la invención, en la que Z es



25 se conocen bien en la bibliografía. El Compuesto IA se construye median la cicloadición de un compuesto de fórmula 1 con un compuesto insaturado de fórmula 2 puro o en un disolvente adecuado, tal como xilenos o benceno, a temperaturas que varían de 50 a 200 °C para formar el compuesto 3. Es bien sabido que la cicloadición puede facilitarse mediante el uso de un catalizador, tal como cloruro de dietilaluminio o dietileterato trifluoruro de boro. La cicloadición también puede realizarse a presiones mayores, como cuando las reacciones se realizan en recipientes cerrados herméticamente.



El Compuesto 3 se hace reaccionar con una amina de fórmula 4 mediante uno de los muchos procedimientos de amidación bien conocidos para los expertos en la materia (preferentemente tratamiento de 3, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo con cloruro clorhidrato de dietilaminoetilo (DEC), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, trietilamina y amina 4) para proporcionar compuestos de la invención de estructura IA.

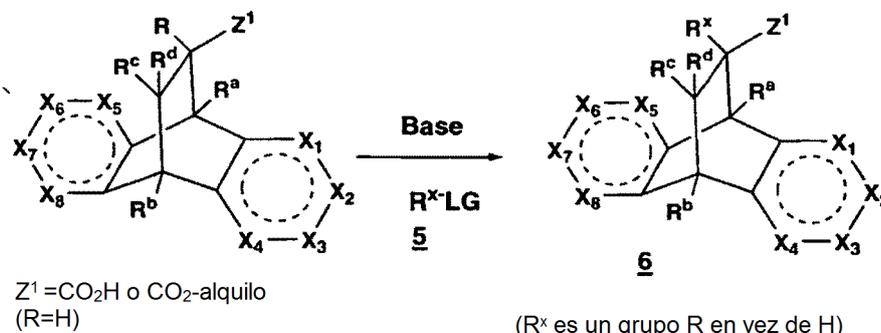
El compuesto de partida 1 se conoce en la técnica y puede estar disponible en el mercado o prepararse empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Esquema B

Los compuestos de fórmula I de la invención, en la que R es distinto de H y Z es



(es decir, IA) pueden prepararse preferentemente partiendo del compuesto 3, en el que R es H, que se trata con una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio (LDA), en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o éter dietílico y a una temperatura que varía de -100 °C a 100 °C y con un compuesto 5 ($\text{R}^x\text{-LG}$, en la que LG es un grupo saliente, tal como yoduro de metilo y R^x es R en vez de H) proporciona compuestos de estructura 6. El Compuesto 6 puede someterse a amidación como se describe en el Esquema A para formar compuestos de la invención IA (en la que R es distinto de H).

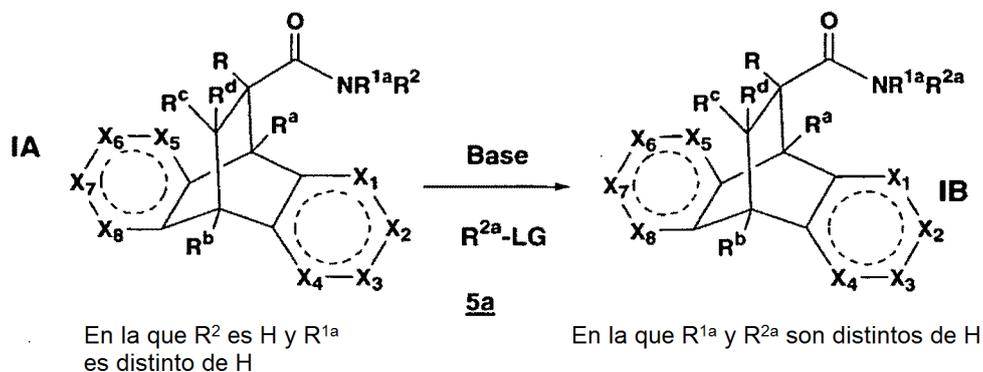


Esquema C

Los compuestos de fórmula (I) de la invención en los que Z es

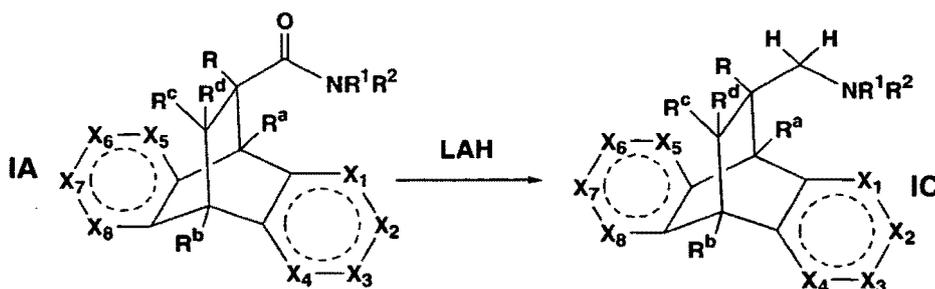


5 en la que cada uno de R^1 y R^2 es distinto de H, pueden prepararse partiendo del compuesto de fórmula IA, en la que R^{1a} es R^1 en vez de H y R^2 es H, que se trata con base, tal como hidruro sódico y el compuesto 5a R^{2a} -LG, en el que LG es un grupo saliente, tal como yoduro de metilo, y R^{2a} es R^2 en vez de H, para proporcionar compuestos de la estructura IB de la invención, en la que R^1 y R^2 son distintos de H.



Esquema D

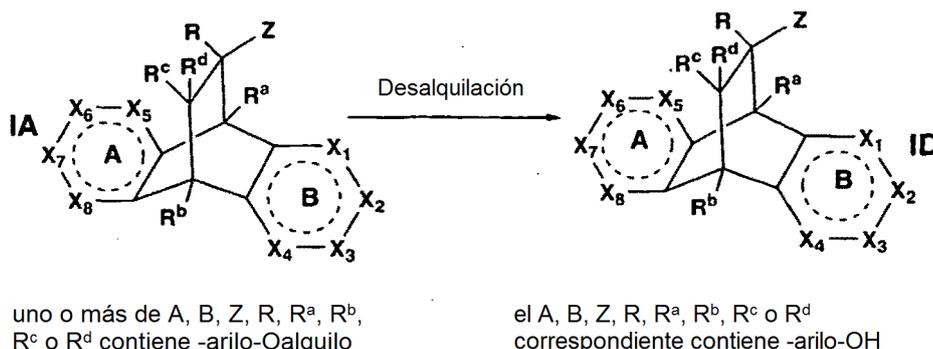
Los compuestos de fórmula I de la invención, en la que Z es $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ (es decir, IC) pueden prepararse partiendo de compuestos de fórmula IA, que cuando se tratan con un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio (LAH), proporciona compuestos IC de la invención.



Esquema E

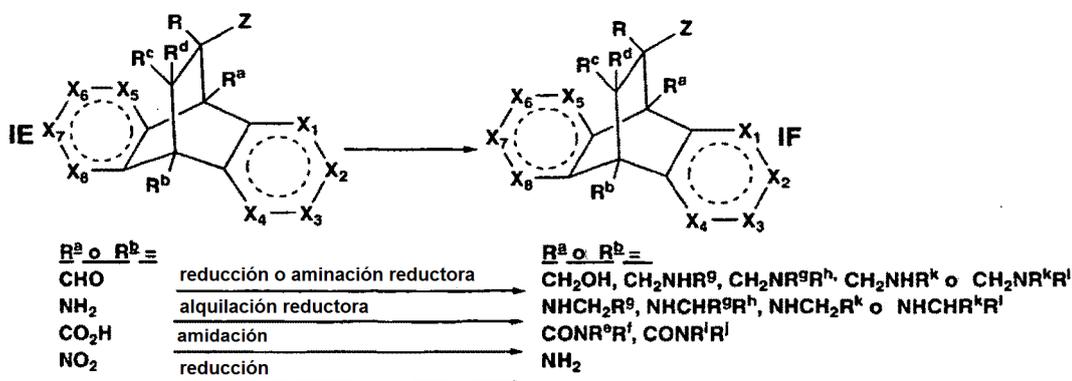
10 Los compuestos de fórmula I de la invención, en los que uno o más de A, B, Z, R, R^a , R^b , R^c y R^d incluyen un grupo hidroxialquilo pueden prepararse como se describe a continuación.

15 Un compuesto de fórmula IA de la invención que contiene uno más grupos ariloxialquilo situados en A, B, Z, R, R^a , R^b , R^c , y R^d cuando se trata con un agente de desalquilación, tal como tribromuro de boro, metil sulfuro de sodio u otros agentes de desalquilación conocidos proporciona fenoles de fórmula ID de la invención.



Esquema F

5 Un compuesto de fórmula IE, en la que R^a o R^b es un grupo funcional, tal como CHO, NH₂, CO₂H o NO₂ puede elaborarse adicionalmente por diversos procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia para dar compuestos de estructura IF. Unos pocos ejemplos ilustrativos se muestran más adelante. También pueden elaborarse adicionalmente los grupos introducidos recientemente.



Definición de términos

10 A menos que se indique otra cosa, la expresión "alquilo inferior", "alquilo" o "alq", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye hidrocarburos de cadena lineal y ramificada, que contienen de 1 a 20 carbonos, preferentemente de 1 a 10 carbonos, más preferentemente de 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, y pueden incluir opcionalmente un oxígeno o nitrógeno en la cadena normal. Los ejemplos de dichas cadenas incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, y similares, así como grupos tales que incluyen de 1 a 4 sustituyentes, tales como halo, (incluyendo F, Br, Cl o I), CF₃, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, amino, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, HO-N=, cicloheteroalquilo, alquiloxycarbonilo, alcoxioximilo, arilheteroarilo, arilalcoxycarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, hidroxialquil(alquil)aminocarbonilo, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tior, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes para arilo.

20 Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo el particular. El subíndice "0" se refiere a un enlace. Cuando el término "alquilo" se usa junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", esta conjunción define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo. Por ejemplo, "arilalquilo" o "(aril)alquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. También, el término arilalquilo(C₀₋₄) incluye un alquilo inferior que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo enlazado directamente a otro grupo, es decir, arilalquilo(C₀).

30 A menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarburo saturados, cíclicos, que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos formando los anillos, preferentemente de 3 a 10 carbonos, formando el anillo y que pueden estar condensados en 1 ó 2 anillos aromáticos (definidos más adelante). Por consiguiente, el término "cicloalquilo" incluye grupos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo,

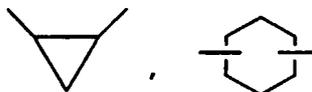
ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



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

5 El término "cicloalqueno", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos cíclicos que contienen de 3 a 12 carbonos, preferentemente de 5 a 10 carbonos y 1 ó 2 dobles enlaces. Los grupos cicloalqueno ejemplares incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohexadienilo y cicloheptadienilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido para cicloalquilo.

10 El término "cicloalqueno", como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo "cicloalquilo" que incluye enlaces libres y por tanto es un grupo de engarce, tal como



y similares, y puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para "cicloalquilo".

15 El término "alcanoilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo unido a un grupo carbonilo.

A menos que se indique otra cosa, la expresión "alqueno inferior" o "alqueno", como se usa en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos y más preferentemente de 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno a seis dobles enlaces en la cadena normal, y pueden incluir opcionalmente un oxígeno o nitrógeno en la cadena normal. Por consiguiente, la expresión "alqueno inferior" o "alqueno" incluye grupos, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo y similares, así como aquellos grupos que incluyen de 1 a 4 sustituyentes, tales como halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo expuestos en el presente documento.

A menos que se indique otra cosa, la expresión "alquino inferior" o "alquino", como se usa en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos y más preferentemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un triple enlace en la cadena normal, y pueden incluir opcionalmente un oxígeno o nitrógeno en la cadena normal. Por consiguiente, la expresión "alquino inferior" o "alquino" incluye grupos, tales como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares, así como aquellos grupos que incluyen de 1 a 4 sustituyentes, tales como halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo expuestos en el presente documento.

Los términos "arilalqueno" y "arilalquino", como se usan solos o como parte de otro grupo, se refieren a grupos alqueno y alquino como se ha descrito anteriormente que tienen un sustituyente arilo.

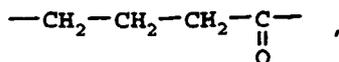
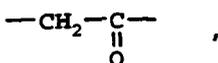
40 El término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, $\{-\text{CH}_2-\}_n$, en el que n es de 1 a 12, preferentemente 1-8. Los grupos alqueno inferiores, es decir, grupos alqueno de 1 a 4 átomos de carbono, con los más preferidos, por ejemplo "metileno". Los términos "alqueno" y "alquino" se refieren a radicales bivalentes de grupos alqueno y alquino, respectivamente, como se ha definido anteriormente. Cuando se hace referencia a un grupo alqueno, alquino, alqueno, alqueno o alquino sustituido, estos grupos están sustituidos con de uno a tres sustituyentes como se han definido anteriormente para grupos alquilo sustituidos.

45

Cuando grupos alqueno como se han definido anteriormente y grupos alquino como se han definido anteriormente, respectivamente, tienen enlaces simples para unión en dos átomos de carbono diferentes, éstos pueden denominarse "grupos alqueno" y "grupos alquino", respectivamente, y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alqueno" y "alquino".

- 5 (CH₂)_p y (CH₂)_q, incluyen grupos alqueno, alqueno, alqueno o alquino, como se define en el presente documento, pudiendo incluir opcionalmente dada uno de los mismos un oxígeno o nitrógeno en la cadena normal, que puede incluir opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que incluyen alqueno, alqueno, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, tioalqueno, ceto, cicloalqueno C₃-C₆, alquilcarbonilamino o alquilcarbonilo; el sustituyente alqueno puede ser un resto alqueno de 1 a 4 carbonos que pueden estar unidos a uno o dos carbonos en el grupo (CH₂)_p o (CH₂)_q para formar un grupo cicloalqueno junto con los mismos.

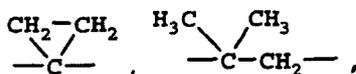
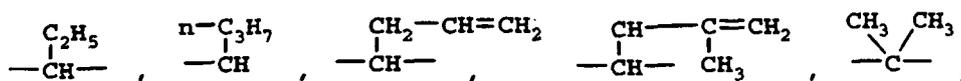
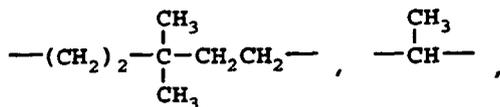
Ejemplos de (CH₂)_p, (CH₂)_q, alqueno, alqueno y alquino incluyen -CH=CH-CH₂-, -CH₂CH=CH-, -C≡C-CH₂-



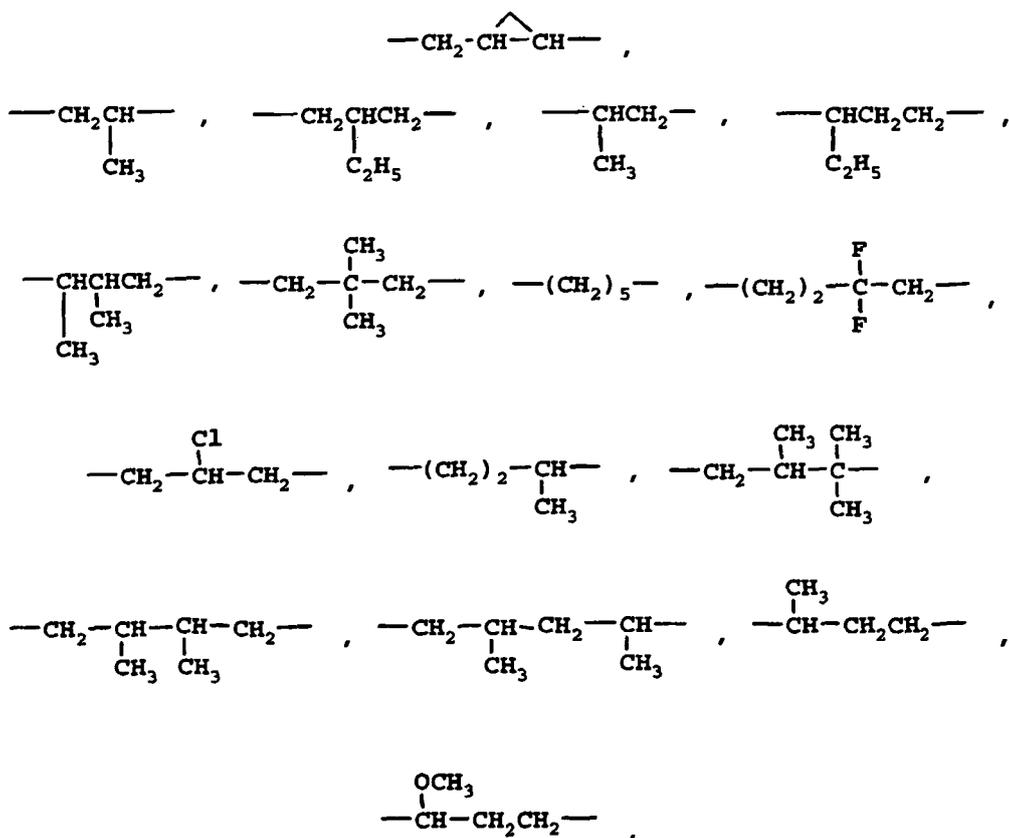
-CH₂=CCH₂-



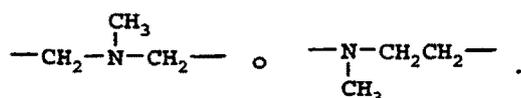
- 15 -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-,



-CH=C=CH-, -CH₂-C≡C-,



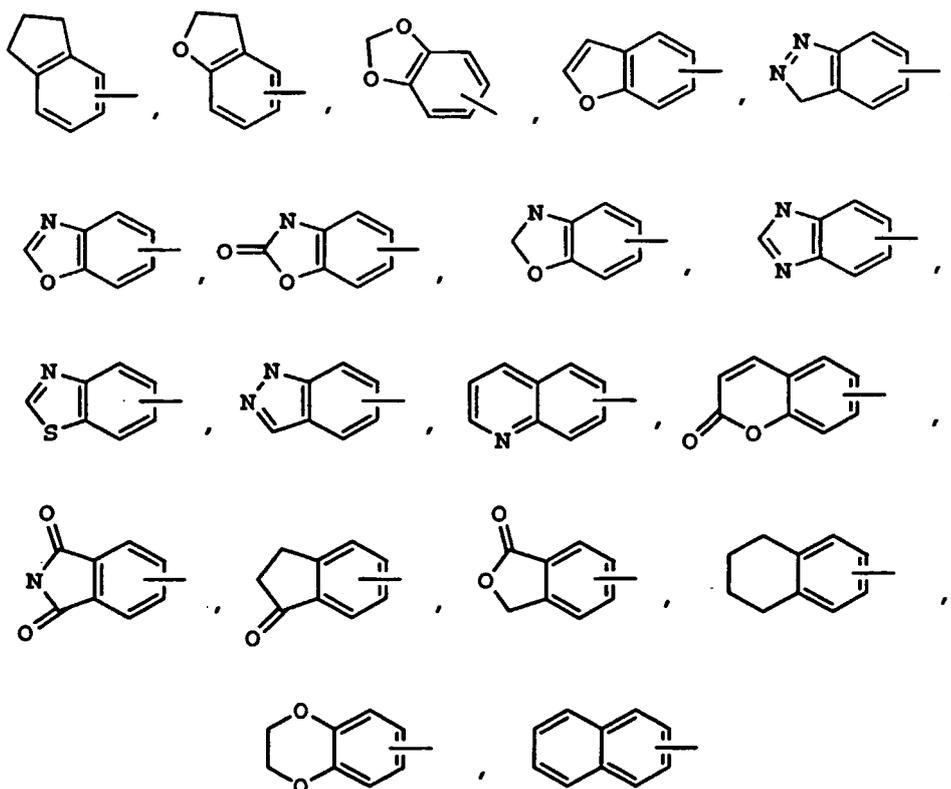
-CH₂OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -CH₂NHCH₂-, -NHCH₂CH₂-, -(CH₂)₃-CF₂-,



- 5 El término "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo (por ejemplo, CF₃ es un grupo haloalquilo) se refiere un cloro, bromo, flúor y yodo, prefiriéndose cloro, flúor o bromo.

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

- 10 A menos que se indique otra cosa, el término "arilo", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción de anillo (tales como fenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente de uno a tres anillos adicionales condensados con un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tal como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo). Por consiguiente, el término "arilo" incluye, por ejemplo



5 y puede estar opcionalmente sustituido a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados entre hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilino, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, alcoxycarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenilo, arilalqueno, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfino, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, en el que el amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo, carboxi, cicloalquilo, arilalcoxi, ariloxycarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilalquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxialquilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, N-hidroxialquil(N-alquil)aminocarbonilo, cicloheteroalquilaminocarbonilo, cicloheteroalquilalquilaminocarbonilo, N-aril(N-alquil)aminocarbonilo, N-arilalquil(N-cianoalquil)aminocarbonilo, dialquilaminoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil-, arilalquil- o aril-cicloheteroalquilaminocarbonilo, N-di-alquilaminoalquil(N-alquil o N-arilalquil)aminocarbonilo, N-heteroarilalquilo(N-alquil)aminocarbonilo, N-arilalquil(N-alquil)aminocarbonilo, N-dialquilamino(N-arilalquil)aminocarbonilo, N-hidroxialquil(N-arilalquil)aminocarbonilo, aminoalquiloxycarbonilo, cicloheteroalquilcarbonilo, N=N=N, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, heteroarilaminosulfonilo y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo expuestos en el presente documento.

A menos que se indique otra cosa, la expresión "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unido a un átomo de oxígeno.

25 A menos que se indique otra cosa, la expresión "amino sustituido", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tioalquilo. Estos sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con un ácido carboxílico y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo como los expuestos anteriormente. Además, los sustituyentes amino pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxilo.

A menos que se indique otra cosa, la expresión "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio" o "aralquiltio", como se emplea en

el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de azufre.

A menos que se indique otra cosa, el término "acilo", como se emplea en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo, como se define en el presente documento, se refiere a un radical orgánico unido a un grupo carbonilo

5



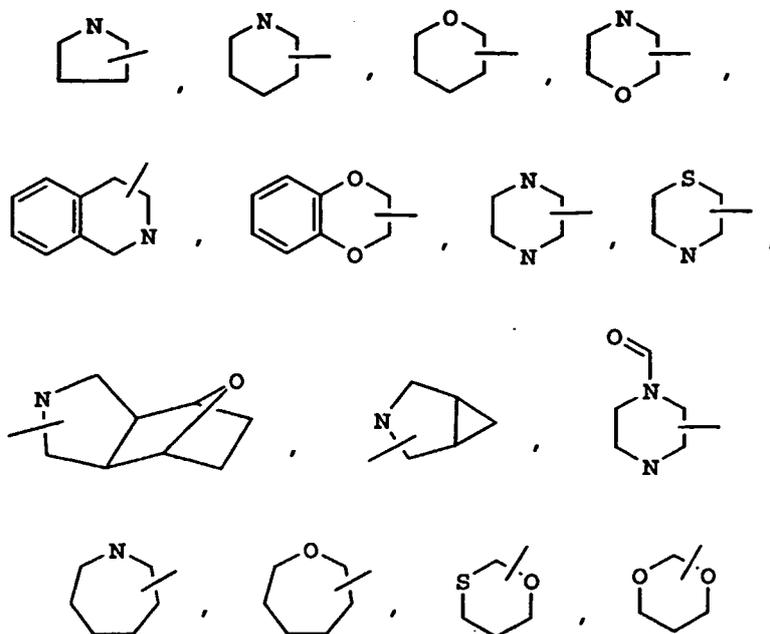
; los ejemplos de grupos acilo incluyen cualquiera de los grupos R unidos a un carbonilo, tales como alcanóilo, alquenoílo, aroílo, aralcanoílo, heteroaróilo, cicloalcanoílo, cicloheteroalcanoilo y similares.

A menos que se indique otra cosa, la expresión "alquilamino inferior", "alquilamino", "acilamino", "arilamino", o "arilalquilamino", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, arilo o arilalquilo acilo anteriores unidos a un átomo de nitrógeno. El término "acilamino", por ejemplo, incluye el grupo - NHC(O)alquilo.

10

A menos que se indique otra cosa, el término "cicloheteroalquilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6 ó 7 miembros que incluye de 1 a 2 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y/o azufre, unidos a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, cuando sea posible, opcionalmente mediante el engarce $(\text{CH}_2)_p$ (en el que p es 0, 1, 2 ó 3), tal como

15

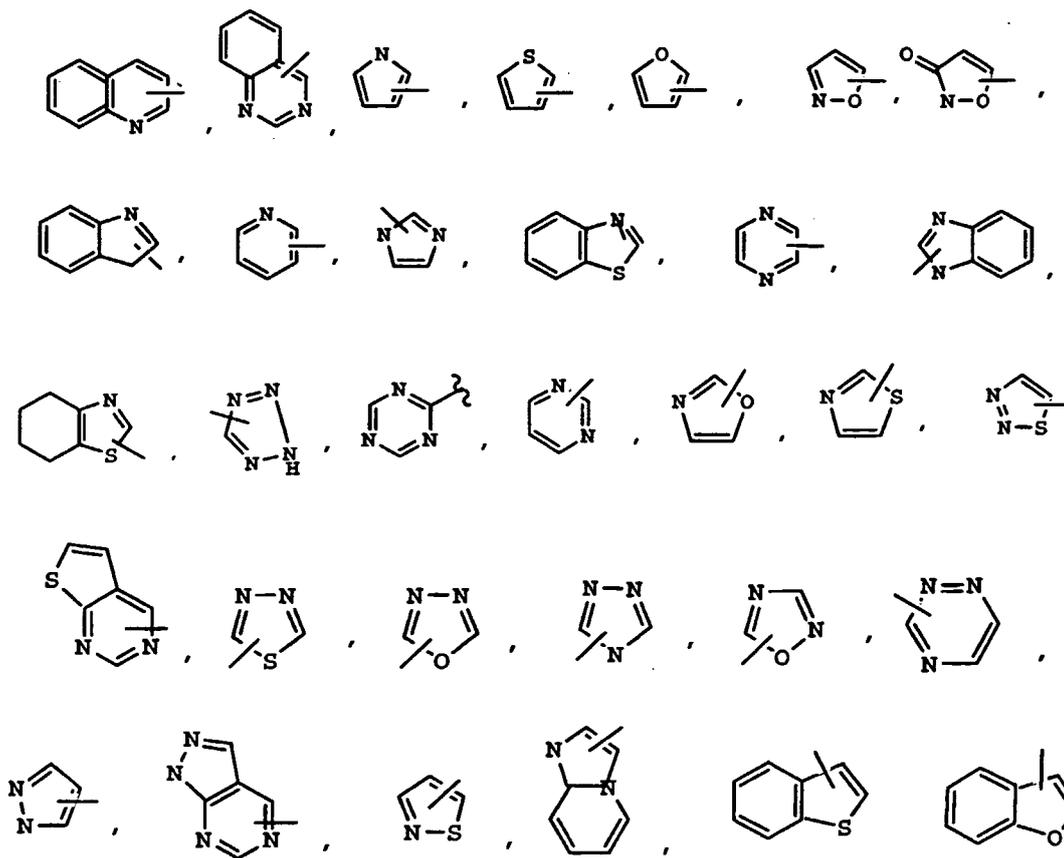


y similares. Los grupos anteriores pueden incluir de 1 a 4 sustituyentes, tales como alquilo, halo, oxo y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo o arilo expuestos en el presente documento. Además, cualquiera de los anillos cicloheteroalquilo puede estar condensado a un anillo cicloalquilo, arilo,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

20

A menos que se indique otra cosa, el término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo aromático de 5, 6 ó 7 miembros que incluye 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, y dichos anillos condensados con un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo (por ejemplo, benzotiofenilo, indolilo), e incluye N-óxidos posibles, unidos a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, cuando sea posible, opcionalmente mediante el engarce $(\text{CH}_2)_q$ (en el que q es 0, 1, 2 ó 3). El grupo heteroarilo puede incluir opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes, tales como cualquiera de los sustituyentes para alquilo o arilo expuestos anteriormente. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes:

25



y similares.

5 El término "cicloheteroalquilalquilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos cicloheteroalquilo como se han definido anteriormente unidos a través de un átomo de C o heteroátomo a una cadena $(CH_2)_p$.

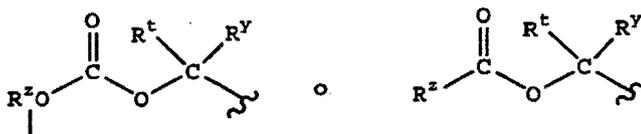
El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalqueno", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente unido a través de un átomo de C o heteroátomo a una cadena $-(CH_2)_q-$, alquileo o alqueniлено, como se ha definido anteriormente.

10 El término "polihaloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo "alquilo" como se ha definido anteriormente que incluye de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferentemente F, tal como CF_3CH_2 , CF_3 o $CF_3CF_2CH_2$.

El término "polihaloalquiloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquiloxi" como se ha definido anteriormente que incluye de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferentemente F, tal como CF_3CH_2O , CF_3O o $CF_3CF_2CH_2O$.

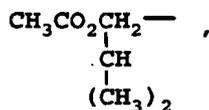
15 El término "profármaco" indica un compuesto que, después de su administración a un sujeto, experimenta conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal y/o solvato del mismo. Por ejemplo, compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres hidrolizables fisiológicamente que sirven como profármacos hidrolizándose en el cuerpo para producir *per se* compuestos de fórmula (I). Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral puesto que la hidrólisis en muchas sustancias sucede principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es *per se* activo, o en aquellos casos en los que la hidrólisis sucede en la sangre. Los ejemplos de ésteres hidrolizables fisiológicamente de compuestos de fórmula (I) incluyen alquibencilo C_{1-6} , 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , por ejemplo acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcoxycarboniloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , por ejemplo metoxycarboniloximetilo o etoxycarboniloximetilo, gliciloximetilo, 20 fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres hidrolizables fisiológicamente bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de penicilina y cefalosporina. Dichos ésteres pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Ejemplos de profármacos éster incluyen los siguientes grupos: (1-alcanoiloxi)alquilo, tal como,



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

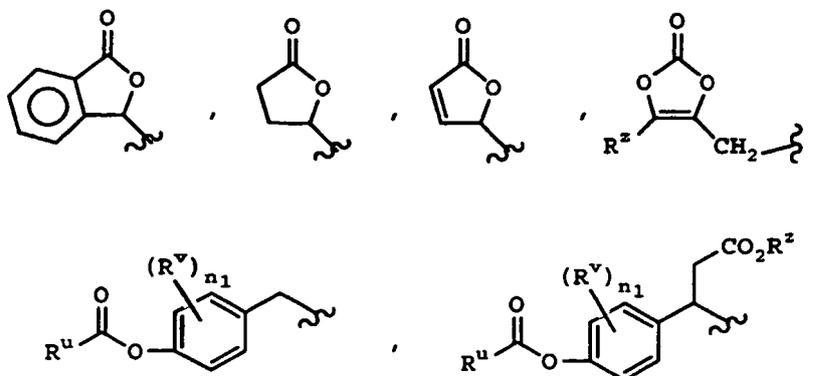
Ejemplos de dichos profármacos éster incluyen CH₃CO₂CH₂-



5 t-C₄H₉CO₂CH₂- o



Otros ejemplos de profármacos éster adecuados incluyen



10 en los que R^z puede ser H, alquilo (tal como metilo o t-butilo), arilalquilo (tal como bencilo) o arilo (tal como fenilo); R^v es H, alquilo, halógeno o alcoxi, R^u es alquilo, arilo, arilalquilo o alcoxilo, y n₁ es 0, 1 ó 2.

Para ejemplos adicionales de derivados profármacos, véanse:

- 15 a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol.42, p. 309-396, editado por K. Widder, y col. (Academic Press, 1985);
 b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); y
 c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992).

20 El término tautómero se refiere a compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos, que pueden existir en sus formas tautoméricas, en las que átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reconfiguran en consecuencia. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

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

30 La expresión "sal" y "sales" farmacéuticamente aceptables también incluye sales de adición de ácidos. Éstas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido hidrohálico como HCl o HBr, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos

5 alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo ácido acético, tal como ácidos dicarboxílicos saturado o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tal como aminoácidos, (por ejemplo ácido aspártico o glutámico, o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácido sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil o aril sulfónicos (C₁-C₄) que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

10 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en mezcla como en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono incluyendo cualquiera de los sustituyentes R. En consecuencia, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas, o en mezclas de las mismas. Los procedimientos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, éstos pueden separarse por procedimientos convencionales, por ejemplo, cromatográficos o cristalización fraccionada.

15 Los compuestos de la invención pueden estar en forma libre o de solvato (por ejemplo, hidrato).

Combinaciones

20 Cuando se desee, los compuestos de estructura I pueden usarse en combinación con uno o más tipos distintos de agentes terapéuticos tales como inmunosupresores, agentes anticancerosos, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, antibióticos, agentes contra la hiperproliferación vascular, agentes antidepresivos, agentes hipolipídemicos o agentes hipolipemiantes o agentes moduladores de lípidos, agentes antidiabéticos, agentes anti-obesidad, agentes antihipertensivos, inhibidores de la agregación plaquetaria y/o agentes antiosteoporosis, que pueden administrarse por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral individual o por inyección.

25 Los inmunosupresores que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen ciclosporinas, por ejemplo ciclosporina A, micofenolato, interferón-beta, desoxispergualina, FK-506 o Ant.-IL-2.

Los agentes anticancerosos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen azatiprina, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, cisplatino, metotrexato, tiotepa, carboplatino y similares.

30 Los agentes antivirales que opcionalmente pueden emplearse en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidancin, vidarabina y similares.

35 Los agentes antiinflamatorios que opcionalmente pueden emplearse en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, inhibidores de cox-2 tales como celecoxib, rofecoxib, aspirina, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco sódico, indometacina, piroxicam, esteroides tales como prednisona, dexametasona, hidrocortisona, diacetato de triamcinolona, compuestos de oro tales como tiomalato sódico de oro, inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de la misma, infliximab (Remicade® Centocor, Inc.), CTLA-4lg, LEA29Y, anticuerpos tales como anti-ICAM-3, receptor anti-IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y CD154 (a.k.a. "gp39"), tales como anticuerpos específicos para CD40 y/o CD154, proteínas de fusión tales como etanercept, proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y/o CD154gp39 (por ejemplo, CD40lg y CD8gp39), inhibidores, tales como inhibidores de la translocación nuclear y de la función de NF-kappa B tales como desoxispergualina (DSG).

45 Los agentes anti-fúngicos que opcionalmente pueden emplearse en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen fluconazol, miconazol, amfotericina B y similares.

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

50 Los agentes contra la hiperproliferación vascular que opcionalmente pueden emplearse con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf).

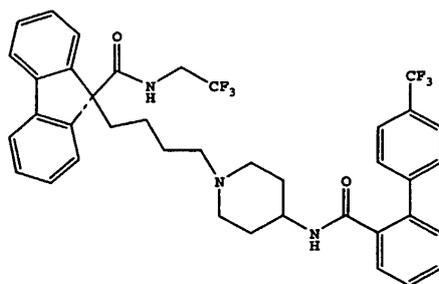
55 El agente hipolipídémico o agente hipolipemiante o agentes moduladores lipídicos que opcionalmente pueden emplearse en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención pueden incluir 1, 2, 3 o más inhibidores de MTP, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, derivados de ácido fíbrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador de ácidos biliares/Na⁺ del íleon, reguladores positivos de la actividad del receptor de LDL, secuestrantes de ácidos biliares y/o ácido nicotínico y derivados de los mismos.

Inhibidores de MTP empleados en el presente documento incluyen los inhibidores de MTP desvelados en la Patente de Estados Unidos N° 5.595.872, Patente de Estados Unidos N° 5.739.135, Patente de Estados Unidos N° 5.712.279, Patente de Estados Unidos N° 5.760.246, Patente de Estados Unidos N° 5.827.875, Patente de Estados Unidos N° 5.885.983 y Solicitud de Patente de Estados Unidos con el N° de Serie 09/175.180 presentada el 20 de octubre de 1998, actualmente Patente de Estados Unidos N° 5.962.440. Se prefieren cada uno de los inhibidores de MTP preferidos desvelados en cada una de las patentes y solicitudes anteriores.

Todas las Patentes y solicitudes de Estados Unidos anteriores se incorporan en el presente documento por referencia.

Los inhibidores de MTP más preferidos para emplear de acuerdo con la presente invención incluyen los inhibidores de MTP preferidos expuestos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.739.135 y 5.712.279, y en la Patente de Estados Unidos N° 5.760.246.

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



El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la HMG CoA reductasa que incluye, pero sin limitación, mevastatina y compuestos relacionados como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados tales como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que pueden emplearse en la presente invención incluyen, pero sin limitación, fluvastatina, desvelada en la Patente de Estados Unidos N° 5.354.772, cerivastatina desvelada en las Patentes de Estados Unidos N° 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina desvelada en las Patentes de Estados Unidos 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, itavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)) desvelada en las Patentes de Estados Unidos N° 5.011.930, visastatina de Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522) desvelada en la Patente de Estados Unidos N° 5.260.440 y compuestos de estatina relacionados desvelados en la Patente de Estados Unidos N° 5.753.675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona como se desvela en la Solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-il sustituido)-alquil]piran-2-onas y derivados de las mismas como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.647.576, dicloroacetato de SC-45355 de Searle (un derivado del ácido pentanodioico 3-sustituido), análogos de imidazol de mevalonolactona como se desvela en la Solicitud PCT WO 86/07054, derivados del ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico como se desvela en la Patente Francesa N° 2.596.393, pirrol 2,3-disustituido, derivados de furano y tiofeno como se desvela en la Solicitud de Patente Europea N° 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.686.237, octahidronaftalenos tales como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.499.289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina) como se desvela en la Solicitud de Patente Europea N° 0.142.146 A2 y derivados de quinolina y piridina desvelados en las Patentes de Estados Unidos N° 5.506.219 y 5.691.322.

Adicionalmente, en el documento GB 2205837 se desvelan compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de la HMG CoA reductasa adecuados para su uso en la presente invención.

Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero sin limitación, los α -fosfono-sulfonatos desvelados en la Patente de Estados Unidos N° 5.712.396, los desvelados por Biller y col., J. Med. Chem., Vol. 31, No. 10, páginas 1869-1871 (1988), incluyendo (fosfinil-metil)fosfonatos de isoprenoides así como otros inhibidores conocidos de la escualeno sintetasa, por ejemplo, como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.871.721 y 4.924.024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Adicionalmente, otros inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente invención incluyen los pirofosfatos de terpenoides desvelados por P. Ortiz de Montellano y col., J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el análogo de farnesil difosfato A y pirofosfato de presqualeno (PSQ-PP) desvelados por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc., 98, 1291-1293 (1976), fosfinilfosfonatos presentados por McClard, R.W. y col., J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5544 (1987) y ciclopropanos presentados por Capson, T.L., PhD dissertation, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, páginas 16, 17, 40-43, 48-51, Sumario (junio, 1987).

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero sin limitación, derivados de ácido fibrótico tales como fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clonofibrato y similares, probucol y compuestos relacionados como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.674.836, prefiriéndose probucol y gemfibrozil, secuestrantes de ácidos biliares tales como colestiramina, colestipol y DEAE- Sephadex (Secholex®, Policexide®) y colestagel (Sankyo/Geltex), así como lipostabil (Rhône-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277.082 y CL-283.546 (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico (niacina), acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tales como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.759.923, amina cuaternaria de poli(cloruro de dialildimetilamonio) y yonenos tales como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.027.009, y otros agentes hipocolesterolémicos en suero conocidos.

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

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

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

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor del cotransporte de ácidos biliares/Na⁺ del íleon tal como se desvela en *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999).

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

El inhibidor de la ATP citrato liasa que puede emplearse en la combinación de la invención puede incluir, por ejemplo, los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.447.954.

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

Las patentes de Estados Unidos mencionadas anteriormente se incorporan en el presente documento por referencia. Las cantidades y dosificaciones empleadas serán las indicadas en el Physician's Desk Reference y/o en las patentes expuestas anteriormente.

Los compuestos de Fórmula I de la invención se emplearán en una proporción de pesos con respecto al agente hipolipidémico (si estuviese presente), dentro del intervalo de aproximadamente 500:1 a aproximadamente 1:500, preferentemente de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100.

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

Las dosificaciones y formulaciones para el agente hipolipidémico serán como se desvela en las diversas patentes y solicitudes indicadas anteriormente.

Las dosificaciones y formulaciones para el otro agente hipolipidémico a emplear, cuando sea aplicable, serán las expuestas en la última edición del Physicians' Desk Reference.

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

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

5 Para la administración oral, puede obtenerse un resultado satisfactorio empleando un inhibidor de la HMG CoA reductasa, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina en dosificaciones empleadas como se indica en el Physicians' Desk Reference, tal como en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 1 a 2000 mg y preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 200 mg.

10 El inhibidor de la escualeno sintetasa puede emplearse en dosificaciones en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, y preferentemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg.

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

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

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

25 Los compuestos de fórmula I y el agente hipolipidémico pueden emplearse juntos en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación oral separadas tomadas al mismo tiempo.

30 Las composiciones descritas anteriormente pueden administrarse en las formas de dosificación descritas anteriormente en dosis individuales o divididas de una a cuatro veces al día. Puede ser aconsejable comenzar en un paciente con una combinación de dosis bajas y subir gradualmente hasta una combinación de dosis altas.

El agente hipolipidémico preferido es pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina, así como niacina y/o colestagel.

35 El otro agente antidiabético que puede emplearse opcionalmente en combinación con el compuesto de fórmula I puede ser 1, 2, 3 o más agentes antidiabéticos o agentes antihiperoglucémicos, incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores a la insulina, u otros agentes antidiabéticos que preferentemente tienen un mecanismo de acción diferente del de los compuestos de fórmula I de la invención, que pueden incluir biguanidas, sulfonil ureas, inhibidores de glucosidasa, agonistas de PPAR γ , tales como tiazolidinodionas, inhibidores de α 2, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP4), inhibidores de SLGLT2 y/o meglitinidas, así como insulina y/o péptido 1 similar a glucagón (GLP-1).

40 El otro agente antidiabético puede ser un agente antihiperoglucémico oral, preferentemente una biguanida tal como metformina o fenformina o sales de las mismas, preferentemente metformina HCl.

45 Cuando el agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de estructura I se emplearán en una proporción de pesos con respecto a la biguanida dentro del intervalo de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 10:1, preferentemente de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 5:1.

50 El otro agente antidiabético también puede ser preferentemente una sulfonil urea tal como gliburida (conocida también como glibenclamida), glimepirida (desvelada en la Patente de Estados Unidos N° 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otros agentes antihiperoglucémicos que actúan sobre el canal dependiente de ATP de las células β , prefiriéndose la gliburida y glipizida, que pueden administrarse en la misma forma de dosificación oral o por separado.

Los compuestos de estructura I se emplearán en una proporción de pesos con respecto a la sulfonil urea en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 5:1.

55

El agente antidiabético oral también puede ser un inhibidor de glucosidasa tal como acarbosa (desvelada en la Patente de Estados Unidos N° 4.904.769) o miglitol (desvelado en la Patente de Estados Unidos N° 4.639.436), que puede administrarse en la misma forma de dosificación oral o por separado.

5 Los compuestos de estructura I se emplearán en una proporción de pesos con respecto al inhibidor de glucosidasa dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 10:1.

10 Los compuestos de estructura I pueden emplearse en combinación con un agonista de PPAR γ tal como un agente antidiabético oral de tiazolidinodiona u otros sensibilizadores a la insulina (que tienen un efecto de sensibilidad a la insulina en pacientes con DMNID) tales como troglitazona (Warner-Lambert Rezulin®, desvelada en la Patente de Estados Unidos N° 4.572.912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (desvelada en la Patente de Estados Unidos N° 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) o YM-440 (Yamanouchi), preferentemente rosiglitazona y pioglitazona.

15 Los compuestos de estructura I se emplearán en una proporción de pesos con respecto a la tiazolidinodiona en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10:1.

La sulfonil urea y la tiazolidinodiona en cantidades de menos de aproximadamente 150 mg de agente antidiabético oral pueden incorporarse en un solo comprimido con los compuestos de estructura I.

20 Los compuestos de estructura I también pueden emplearse en combinación con un agente antihiper glucémico tal como insulina o con un péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) tal como GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) amida (como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.614.492 de Habener, cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia), así como AC2993 (Amylin) y LY-315902 (Lilly), que pueden administrarse por inyección, por vía intranasal o inhalación, o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

25 Cuando está presente, la metformina, las sulfonil ureas, tales como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida y los inhibidores de glucosidasa acarbosa o miglitol o insulina (inyectable, pulmonar, bucal u oral) pueden emplearse en formulaciones como las descritas anteriormente y en las cantidades y dosificaciones indicadas en el Physician Desk Reference (PDR).

30 Cuando está presente, la metformina o su sal puede emplearse en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 2000 mg al día, que pueden administrarse en dosis individuales o divididas de una a cuatro veces al día.

Cuando está presente, el agente antidiabético de tiazolidinodiona puede emplearse en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2000 mg/día, que puede administrarse en dosis individuales o divididas de una a cuatro veces al día.

35 Cuando está presente, la insulina puede emplearse en formulaciones, cantidades y dosificaciones como las indicadas en el Physician Desk Reference.

Cuando están presentes, los péptidos de GLP-1 pueden administrarse en formulaciones orales bucales, por administración nasal o por vía parenteral, como se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 5.346.701 (TheraTech), 5.614.492 y 5.631.224, que se incorporan en el presente documento por referencia.

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

45 El agente antidiabético puede ser un inhibidor de SGLT2 tal como se desvela en la Solicitud de Patente de Estados Unidos con el N° de Serie 09/679.027, presentada el 4 de octubre de 2000, empleando las dosificaciones expuestas en dicho documento. Se prefieren los compuestos considerados preferidos en la solicitud anterior.

50 El agente antidiabético puede ser un inhibidor de $\alpha P2$ tal como se desvela en la Solicitud de Patente de Estados Unidos con el N° de Serie 09/391.053, presentada el 7 de septiembre 1999, y en la Solicitud de Patente de Estados Unidos con el N° de Serie 09/519.079, presentada el 6 de marzo de 2000, empleando dosificaciones como las expuestas en dicho documento. Se prefieren los compuestos considerados preferidos en la solicitud anterior.

55 El agente antidiabético puede ser un inhibidor de DP4 tal como se desvela en la Solicitud de Patente de Estados Unidos con el N° de Serie 09/788.173 presentada el 16 de febrero de 2001, documentos WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) (preferido), como se desvela por

- Hughes y col, *Biochemistry*, 38(36), 11597-11603, (1999), TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-3-carboxílico (desvelado por Yamada y col, *Bioorg. & Med Chem Lett.* 8 1537-1540 (1998), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas como se desvela por Ashworth y col., *Bioorg. & Med. Chem Lett.* Vol. 6, Nº 22, páginas 1163-1166 y 2745-2748 (1996) empleando dosificaciones como las expuestas en las anteriores referencias.
- 5 La meglitinida, que opcionalmente puede emplearse en combinación con el compuesto de fórmula I de la invención, puede ser repaglinida, nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei), prefiriéndose la repaglinida.
- El compuesto de fórmula I se empleará en una proporción de pesos con respecto a la meglitinida, agonista de PPAR γ , agonista dual de PPAR α/γ , inhibidor de $\alpha P2$, inhibidor de DP4 o inhibidor de SGLT2 dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10:1.
- 10 El otro tipo de agente terapéutico que puede emplearse opcionalmente con un compuesto de fórmula I puede ser 1, 2, 3 o más de un agente antiobesidad, incluyendo un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina), un inhibidor de $\alpha P2$, un agonista del receptores tiroideos y/o un agente anoréxico.
- 15 El agonista beta 3 adrenérgico que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) o CP331648 (Pfizer) u otro agonista beta 3 conocido como se desvela en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, prefiriéndose AJ9677, L750.355 y CP331648.
- 20 El inhibidor de lipasa que opcionalmente puede emplearse en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser orlistat o ATL-962 (Alizyme), prefiriéndose orlistat.
- El inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina) que opcionalmente puede emplearse en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokina (Regeneron), prefiriéndose la sibutramina y el topiramato.
- 25 El agonista de receptores tiroideos que opcionalmente puede emplearse en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser un ligando de receptores tiroideos como se desvela en los documentos WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio), GB98/284425 (KaroBio), y en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos 60/183.223, presentada el 17 de febrero de 2000, prefiriéndose los compuestos de las solicitudes de KaroBio y la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos anterior.
- 30 El agente anoréxico que opcionalmente puede emplearse en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, prefiriéndose la dexanfetamina.
- Los diversos agentes antiobesidad descritos anteriormente pueden emplearse en la misma forma de dosificación con el compuesto de fórmula I o en formas de dosificación diferentes, en dosificaciones y regímenes generalmente conocidos en la técnica o en el PDR.
- 35 Los agentes antihipertensivos que pueden emplearse en combinación con el compuesto de fórmula I de la invención incluyen inhibidores de ACE, antagonistas de receptores de angiotensina II, inhibidores de NEP/ACE así como bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores β -adrenérgicos y otros tipos de agentes antihipertensivos incluyendo diuréticos.
- 40 El inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina que puede emplearse en el presente documento incluye los que contienen un resto mercapto (-S-), tales como derivados de prolina sustituidos, tales como cualquiera de los desvelados en la Patente de Estados Unidos. Nº 4.046.889 de Ondetti y col, mencionada anteriormente, prefiriéndose el captopril, es decir 1-[(2S) -3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, y derivados de mercaptoacilo de prolinas sustituidas tales como cualquiera de los descritos en la Patente de Estados Unidos Nº 4.316.906, prefiriéndose zofenopril.
- 45 Otros ejemplos de inhibidores de ACE que contienen mercapto que pueden emplearse en la presente invención incluyen rentiapril (fentiapril, Santen) desvelado en *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 10:131 (1983); así como pivopril y YS980.
- Otros ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que pueden emplearse en la presente invención incluyen cualquiera de los desvelados en la Patente de Estados Unidos Nº 4.374.829 mencionada anteriormente, prefiriéndose la N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)-L-alanil-L-prolina, es decir, enalapril, cualquiera de los amino- o iminoácidos sustituidos con fosfonato o sales desveladas en la Patente de Estados Unidos Nº 4.452.790, prefiriéndose la (S)-1-[6-amino-2-[[hidroxi-(4-fenilbutil)fosfinil]oxi]-1-oxohexil]-L-prolina o (ceronapril), fosfinilalcanoil prolinas desveladas en la Patente de Estados Unidos Nº 4.168.267 mencionada anteriormente, prefiriéndose fosinopril, cualquiera de las prolinas sustituidas con fosfinilalcanoilo desveladas en la Patente de Estados Unidos Nº 4.337.201, y los fosfonamidatos desvelados en la Patente de Estados Unidos Nº 4.432.971 indicada anteriormente.
- 55

Otros ejemplos de inhibidores de ACE que pueden emplearse en la presente invención incluyen BRL 36.378 de Beecham como se desvela en las Solicitudes de Patente Europea N° 80822 y 60668; MC-838 de Chugai desvelado en C.A. 102:72588v y Jap. J. Pharmacol. 40:373 (1986); CGS 14824 de Ciba-Geigy (HCl de ácido (3-[[1-etoxicarbonil-3-fenil-(1S)-propil]amino)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1-(3S)-benzacepina-1 acético) desvelado en la Patente del Reino Unido N° 2103614 y CGS 16.617 (ácido (3(S)-[[[(1S)-5-amino-1-carboxipentil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzacepin-1-etanoico) desvelado en la Patente de Estados Unidos N° 4.473.575; cetapril (alacepril, Dainippon) desvelado en Euro. Therap. Res 39:671 (1986); 40:543 (1986); ramipril (Hoechst) desvelado en la Patente Europea N° 79-022 y en Curr. Ther. Res 40:74 (1986); Ru 44570 (Hoechst) desvelado en Arzneimittelforschung 34:1254 (1985), cilazapril (Hoffman-LaRoche) desvelado en J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39 (1987); R 31-2201 (Hoffman-LaRoche) desvelado en FEBS Lett. 165:201 (1984); lisinopril (Merck), indalapril (delapril) desvelado en la Patente de Estados Unidos N° 4.385.051; indolapril (Schering) desvelado en J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643, 655 (1983), espirapril (Schering) desvelado en Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Suplemento 5): 173 (1986); perindopril (Servier) desvelado en Eur. J. Clin. Pharmacol. 31:519 (1987); quinapril (Warner-Lambert) desvelado en la Patente de Estados Unidos N° 4.344.949 y CI925 (Warner-Lambert) (HCL del ácido ([3S-[2[R(*)R(*)]3R(*)]-2-[2-[[1-(etoxi-carbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-3-isoquinolinocarboxílico) desvelado en Pharmacologist 26:243, 266 (1984), WY-44221 (Wyeth) desvelado en J. Med Chem 26:394 (1983).

Son inhibidores de ACE preferidos captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril y moexipril.

En la presente invención también pueden emplearse inhibidores de NEP/ACE, ya que poseen una actividad inhibidora de endopeptidasa neutra (NEP) y actividad inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los ejemplos de inhibidores de NEP/ACE adecuados para su uso en la presente invención incluyen los desvelados en las Patentes de Estados Unidos N° 5.362.727, 5.366.973, 5.225.401, 4.722.810, 5.223.516, 4.749.688, Solicitud de Patente Europea N° 5.552.397, Solicitudes de Patente de Estados Unidos N° 5.504.080, 5.612.359, 5.525.723, Solicitudes de patente Europea 0599.444, 0481.522, 0599.444, 0595.610, Solicitudes de Patente Europea 0534363A2, 534.396 y 534.492 y Solicitud de Patente Europea 0629627A2.

Se prefieren los inhibidores de NEP/ACE y las dosificaciones de los mismos que consideran preferidas en las patentes/solicitudes anteriores, incorporándose dichas patentes de Estados Unidos en el presente documento por referencia; son más preferidos omapatrilat, BMS 189.921 (ácido ([S-(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepina-1-acético (gemopatrilat)) y CGS 30440.

Los antagonistas de receptores de angiotensina II (denominados también en el presente documento antagonistas de angiotensina II o antagonistas de AII) adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero sin limitación, irbesartán, losartán, valsartán, candesartán, telmisartaán, tasosartán o eprosartán, prefiriéndose irbesartán, losartán o valsartán.

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

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

Cuando un fármaco se va a administrar por vía intravenosa, se formulará en vehículos convencionales tales como agua destilada, solución salina, solución de Ringer u otros vehículos convencionales.

Se apreciará que las dosificaciones preferidas de inhibidor ACE y antagonista de AII así como de otros antihipertensivos desvelados en el presente documento serán las expuestas en la última edición del Physician Desk Reference (PDR).

Otros ejemplos de agentes antihipertensivos preferidos adecuados para su uso en la presente invención incluyen omapatrilat (Vanlev®) besilato de amlodipina (Norvasc®), prazosin HCl (Minipress®), verapamil, nifedipina, nadolol, diltiazem, felodipino, nisoldipina, isradipina, nifedipina, atenolol, carvedilol, sotalol, terazosina, doxazosina, propranolol y clonidina HCl (Catapres®).

Los diuréticos que pueden emplearse en combinación con compuestos de fórmula I incluyen hidroclorotiazida, torasemida, furosemida, espironolactona e indapamida.

Los agentes antiplaquetarios que pueden emplearse en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, abciximab, tirofiban, eptifibatida, anagrelida e ifetrobán, prefiriéndose la aspirina y el clopidogrel.

Los fármacos antiplaquetarios pueden emplearse en las cantidades indicadas en el PDR. Ifetrobán puede emplearse en las cantidades expuestas en la Patente de Estados Unidos N° 5.100.889.

5 Los agentes antiosteoporosis adecuados para su uso en la presente invención en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen hormona paratiroidea o bisfosfonatos, tales como MK-217 (alendronato) (Fosamax®).

Las dosificaciones empleadas para los fármacos anteriores serán las expuestas en el Physician Desk Reference.

Formulaciones farmacéuticas

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto de la presente invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo. Los excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes: intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de liberación de fármacos autoemulsionantes ("SLFAE") tales como succinato de d(-)-tocoferol polietilenglicol 1000), tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de liberación poliméricas similares, proteínas del suero tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, fosfato disódico ácido, fosfato potásico ácido, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. También pueden emplearse ciclodextrinas tales como α -, β - y γ -ciclodextrina o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para aumentar la liberación de los moduladores de la presente invención.

25 Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe más adelante y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, saporíferos, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las que son bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

30 Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como por técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, como soluciones o suspensiones estériles inyectables acuosas o no acuosas); por vía nasal tal como mediante pulverización de inhalación; por vía tópica tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosificación unitarias que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, administrarse en una forma adecuada para la liberación inmediata o prolongada. La liberación inmediata o prolongada puede conseguirse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que incluyen los compuestos de la invención o, particularmente en el caso de una liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los compuestos de la invención también pueden administrarse mediante liposomas.

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

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

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

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

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

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención la puede determinar un experto habitual en la técnica e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un ser humano adulto de aproximadamente 0,1 a 500 mg/kg de peso corporal de compuesto activo al día, o entre 5 y 2000 mg al día, que pueden administrarse en una sola dosis o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 5 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para un sujeto particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y momento de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamíferos tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos y similares.

Una cápsula típica para la administración oral contiene compuestos de estructura I (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un filtro de malla 60 y se introduce en una cápsula de gelatina del N° 1.

Una preparación inyectable típica se produce poniendo asépticamente 250 mg de compuestos de estructura I en un vial, liofilizando y sellando asépticamente. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica para producir una preparación inyectable.

Los compuestos de fórmula (I) de la invención son moduladores de receptores de glucocorticoides como se muestra por su capacidad para unirse a receptores de glucocorticoides en ensayos de unión a RG, o por su capacidad para inhibir la actividad de AP-1 como se indica en ensayos celulares de transrepresión, y producir una transactivación de mínima a nula como se indica en los ensayos transcripcionales celulares.

Compuestos de la invención, incluyendo los compuestos descritos en los ejemplos de la misma, se han ensayado al menos en uno de los ensayos descritos a continuación y tienen actividad de inhibición del receptor de glucocorticoides (RG)/Dexametasona (Dex) (>95 % a 10 μ M) y/o actividad de inhibición de AP-1 (CE_{50} menor de 15 μ M).

En la solicitud provisional relacionada N° 60/396.907, presentada el 18 de julio del 2002, se describen ensayos idénticos y/o similares.

Ensayos de unión a RG (Dex)

Para medir la unión de los compuestos al Sitio I en el receptor de glucocorticoides se usó un kit disponible en el mercado (kit de ensayo competidor de receptor de glucocorticoides, Panvera Co., Madison, WI). En resumen, se mezcló un lisado celular que contenía el receptor de glucocorticoides de longitud completa humano expresado de manera recombinante con un glucocorticoide marcado con fluorescencia (FITC-dexametasona 4 nM) más o menos la molécula de ensayo. Después de una hora a temperatura ambiente, se midió la polarización de fluorescencia (PF) de las muestras. La PF de una mezcla de receptor, sonda fluorescente (es decir, FITC-dexametasona) y dexametasona 1 mM representó una fluorescencia de fondo o una inhibición del 100 %, mientras que la PF de la mezcla sin dexametasona se consideró una unión del 100 %. Después se comparó el porcentaje de inhibición de las moléculas de ensayo con la muestra con dexametasona 1 mM y se expresó como un porcentaje, siendo la actividad de unión relativa con dexametasona del 100 % y la ausencia de inhibición del 0 %. Las moléculas de ensayo se analizaron en el intervalo de concentraciones de 0,1 nM a 40 μ M.

Los ensayos de unión al Sitio I para cualquier RHN (Receptor Hormonal Nuclear) se realizaron de manera similar a los anteriores. Como fuente del RHN se usó un lisado celular apropiado o RHN purificado. La sonda fluorescente y el competidor no marcado son apropiados para el RHN específico, es decir, son ligandos para el RHN específico.

Ensayo celular de transrepresión

Para medir la capacidad de las moléculas de ensayo para inhibir la actividad transcripcional inducida por AP-1 se usó una célula A549 que se transfectó de manera estable con un plásmido que contenía 7 sitios de unión al ADN de AP-1 (plásmido pAP-1-Luc, Stratagene Co. La Jolla, CA) seguido por el gen de la luciferasa. Las células se activaron con 10 ng/ml de ácido forbol mirístico (PMA) más o menos moléculas de ensayo durante 7 horas. Después de 7 horas, se añadió un reactivo de luciferasa para medir la actividad enzimática de la luciferasa en la célula. Después de 10 minutos de incubación del reactivo de luciferasa con las células, se midió la luminiscencia en un contador de luminiscencia TopCount. La represión de la actividad de AP-1 se calculó como la disminución en porcentaje en la señal inducida por PMA en solitario. Las moléculas de ensayo se analizaron en el intervalo de concentraciones de 0,1 nM a 40 μ M. Los valores de CE50 se determinaron usando procedimientos de ajuste de curvas convencionales tales como el ajuste Excel (Microsoft Co.). Una CE50 es la concentración de molécula de ensayo a la cual existe una represión del 50 % de la inhibición máxima de la transcripción, es decir, una reducción del 50 % de la actividad de AP-1.

En un ensayo celular de transrepresión también pueden usarse otros indicadores y líneas celulares. Se realizó un ensayo similar en el que se midió la actividad de NF- κ B. Se usó un plásmido que contenía sitios de unión a ADN de NF- κ B, tal como pNF- κ B-Luc, (Stratagene, La Jolla CA), y se usó PMA u otro estímulo tal como TNF- α o lipopolisacárido para activar la ruta de NF- κ B. Pueden usarse ensayos de NF- κ B similares a los descritos en Yamamoto K., y col., J Biol Chem Dec 29; 270(52):31315-20 (1995).

Los ensayos celulares de transrepresión descritos anteriormente pueden usarse para medir la transrepresión por cualquier RHN. Un experto en la materia entenderá que los ensayos pueden requerir la adición de componentes, tales como un estímulo (por ejemplo PMA, lipopolisacáridos, TNF- α , etc.) que induzca la transcripción mediada por AP-1 o NF- κ B. Adicionalmente, la transrepresión mediada por RA puede medirse por el ensayo descrito en Palvimo JJ, y col. J Biol Chem Sep 27; 271(39):24151-6 (1996), y la transrepresión mediada por RP puede medirse por el ensayo descrito en Kalkhoven E., y col. J Biol Chem Mar 15;271(11):6217-24 (1996).

Las siguientes abreviaturas se emplean en las siguientes Preparaciones y Ejemplos:

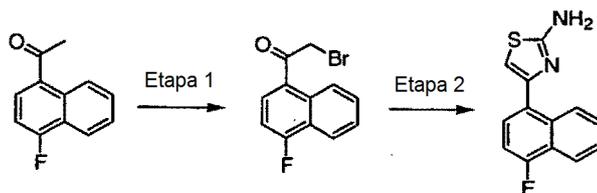
25 Ph = fenilo
Bn = bencilo
t-Bu = butilo terciario
Me = metilo
Et = etilo
30 TMS = trimetilsililo
TMSN₃ = trimetilsilil azida
TBS = terc-butildimetilsililo
FMOC = fluorenilmetoxicarbonilo
Boc = terc-butoxicarbonilo
35 Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo
THF = tetrahidrofurano
Et₂O = éter dietílico
hex = hexanos
EtOAc = acetato de etilo
40 DMF = dimetilformamida
MeOH = metanol
EtOH = etanol
i-PrOH = isopropanol
DMSO = dimetilsulfóxido
45 DME = 1,2-dimetoxietano
DCE = 1,2-dicloroetano
HMPA = hexametil triamida fosfórica
HOAc o AcOH = ácido acético
TFA = ácido trifluoroacético
50 TFAA = anhídrido trifluoroacético
i-Pr₂NEt = diisopropiletilamina
Et₃N = trietilamina
NMM = N-metil morfolina
DMAP = 4-dimetilaminopiridina
55 NaBH₄ = borohidruro sódico
NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro sódico
DIBALH = hidruro de diisobutil aluminio
LAH o LiAlH₄ = hidruro de litio y aluminio
n-BuLi = n-butillitio
60 LDA = diisopropilamida de litio
Pd/C = paladio sobre carbono

- PtO₂ = óxido de platino
 KOH = hidróxido potásico
 NaOH = hidróxido sódico
 LiOH = hidróxido de litio
 5 K₂CO₃ = carbonato potásico
 NaHCO₃ = bicarbonato sódico
 DBU = 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
 EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC = clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil- carbodiimida
 (o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
 10 HOBT o HOBT.H₂O = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
 HOAT = 1-Hidroxil-7-azabenzotriazol
 reactivo BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
 NaN(TMS)₂ = hexametildisilazida sódica o bis(trimetilsilil)amida sódica
 Ph₃P = trifenilfosfina
 15 Pd(OAc)₂ = Acetato de paladio
 (Ph₃P)₄Pd⁰ = tetraquis trifenilfosfina paladio
 DEAD = azodicarboxilato de dietilo
 DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo
 Cbz-Cl = cloroformiato de bencilo
 20 CAN = nitrato amónico de cerio
 SAX = Intercambiador aniónico fuerte
 SCX = Intercambiador catiónico fuerte
 Ar = argón
 N₂ = nitrógeno
 25 min = minuto o minutos
 h = hora u horas
 l = litro
 ml = mililitro
 µl = microlitro
 30 g = gramo o gramos
 mg = miligramo o miligramos
 mol = moles
 mmol = milimol o milimoles
 mequiv. = miliequivalente o miliequivalentes
 35 TA = temperatura ambiente
 sat = saturado
 ac. = acuoso
 TLC = cromatografía de capa fina
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
 40 CL/EM = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas
 EM o Espec. de masas = espectrometría de masas
 RMN = resonancia magnética nuclear
 datos espectrales de RMN: s = singlete; d = doblete; m = multiplete; a = ancho; t = triplete; p.f. = punto de fusión

Preparaciones

- 45 Las preparaciones expuestas a continuación son para la síntesis de reactivos que no se obtuvieron de fuentes comerciales y se emplearon para la preparación de compuestos de fórmula I de la invención. Todas las estructuras químicas en las tablas y esquemas son racémicas a menos que se especifique otra cosa.

Preparación 1



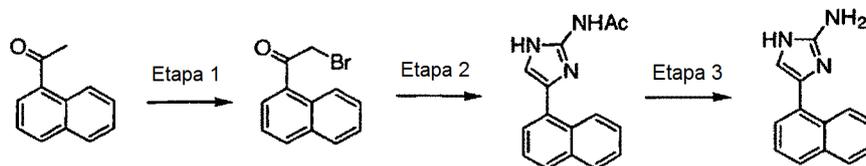
- 50 Etapa 1

A una solución en dioxano (18 ml) de 1-(4-fluoro-naftalen-1-il)etanon (5,4 g, 28,69 mmol) a 0 °C se le añadió bromo (5,61 g, 35,13 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el bromuro en bruto (7,66 g).

Etapa 2

A una solución del producto de la etapa 1 (7,66 g, 28,69 mmol) en alcohol etílico (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió tiourea (2,75 g, 36,13 mmol). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se formó un precipitado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se filtró. Después, el sólido se lavó con agua (3 x 100 ml) y diclorometano (3 x 100 ml). El aminotiozol puro se obtuvo después de secar al vacío (5,5 g, 75 %). EM Encontrada: $(M+H)^+ = 245$.

Preparación 2



Etapa 1

A una solución en CHCl_3 (94 ml) y EtOAc (188 ml) de 1-acetonafona (30 g, 0,176 mol) se le añadió bromuro de cobre (II) (78,7 g, 2 equiv.). La suspensión se calentó a reflujo durante 17,5 h y se filtró. El filtrado se lavó con agua hasta un pH de 7 (6 x 500 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar un líquido de color pardo como el producto de bromuro en bruto (42,6 g, ~80 % puro).

Etapa 2

A una solución en DMF (200 ml) de N-acetilguinadina (34,5 g, 2 equiv.) se le añadió gota a gota una solución en DMF (100 ml) del producto en bruto de la Etapa 1 (42,6 g, 0,17 mol) a 0 °C. Después de 2 h a 0 °C, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar un sólido oscuro (36 g). Este sólido se trituró con EtOAc al 30 %-hexanos para dar un sólido de color gris como producto puro (9,53 g, 21,5 % en dos etapas). El resto de la solución aún contenía producto y pudo purificarse adicionalmente por cromatografía en columna. EM Encontrada: $(M+H)^+ = 252$.

Etapa 3

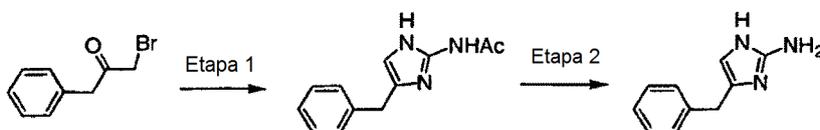
A una solución en MeOH (150 ml) del producto de la Etapa 2 (9,46 g, 37,6 mmol) se le añadieron agua (70 ml) y HCl 12 N (80 ml). Después de 2 h a reflujo, la mezcla de reacción caliente se filtró. El filtrado se concentró para dar un polvo de color amarillo claro como producto puro (8,21 g, 89 %). EM Encontrada: $(M+H)^+ = 210$.

Preparación 3



A una solución de 1-bromo-3-fenil-2-propanona (2,2 g, 10 mmol, preparada siguiendo el procedimiento general de Choi y col., Org. Lett. 2003, 5, 411), en EtOH (100 ml) se le añadió tiourea (1,0 g, 13 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Después de 20 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo en agua con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotatorio. El sólido resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 10 %/EtOAc como eluyente para dar 2,1 g de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 95 %). EM encontrada: $(M+H)^+ = 191$,

Preparación 4



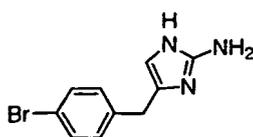
35

Etapa 1

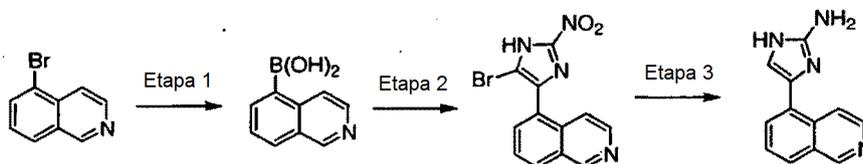
- Una solución de 1-bromo-3-fenil-2-propanona (9,6 g, 48 mmol, preparada siguiendo el procedimiento general de Choi y col., Org. Lett. 2003, 5, 411) en DMF (50 ml) se añadió gota a gota a una solución de N-acetilguanidina (10 g, 100 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente después de la adición y se agitó durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trituró en EtOAc/hexanos (2:1). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para dar un sólido de color blanquecino (1,25 g, rendimiento del 13 %). EM encontrada: $(M+H)^+$ = 216.

Etapa 2

- El producto de la Etapa 1 (1,25 g, 5,8 mmol) se calentó a reflujo en 30 ml de HCl concentrado/MeOH (1:2) durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró mediante un evaporador rotatorio y el sólido resultante se secó al vacío para dar un sólido de color amarillo pálido en forma de la sal de HCl (1,2 g, rendimiento del 100 %). EM encontrada: $(M+H)^+$ = 174.

Preparación 5

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la Preparación 4 anterior.

Preparación 6

Etapa 1

- A una solución de 5-bromoisoquinolina (1,46 g, 7,0 mmol), preparada de acuerdo con un procedimiento conocido (Referencia: Brown, W. D. y col. Synthesis 2002, 83), en THF (20 ml) a -78 °C se le añadieron borato de triisopropilo (2,4 ml, 10,5 mmol) y t-butilitio (1,7 M, 9,5 ml). Después, la solución se calentó lentamente a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante una noche. La solución se inactivó con HCl 1 N (10 ml) y el sólido se obtuvo después de decantar el THF. El sólido se identificó como ácido isoquinolinil-5-borónico (1,0 g, 82 %). EM (IEN) $(M+1)$ = 174,12.

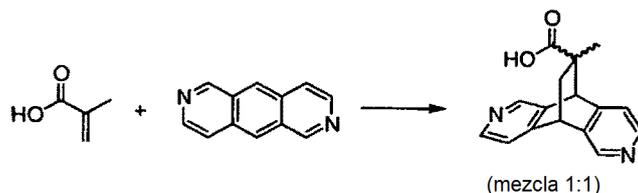
Etapa 2

- A una solución del ácido borónico de la Etapa 1 (814 mg, 3,0 mmol) y 4,5-dibromo-2-nitro-1H-imidazol (380 mg, 1,4 mmol), preparada de acuerdo con un procedimiento conocido (Referencia: Palmer, B. D. y col. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1989, 95-99), en THF (50 ml) se le añadió K_2CO_3 saturado (20 ml). A esta solución se le burbujó un flujo de N_2 durante 30 minutos y después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (173 mg, 0,15 mmol). La solución se calentó a 80 °C durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida proporcionó el producto de acoplamiento deseado (250 mg, 26 %). EM (IEN) $(M+1)$ = 319,17, 321,18.

Etapa 3

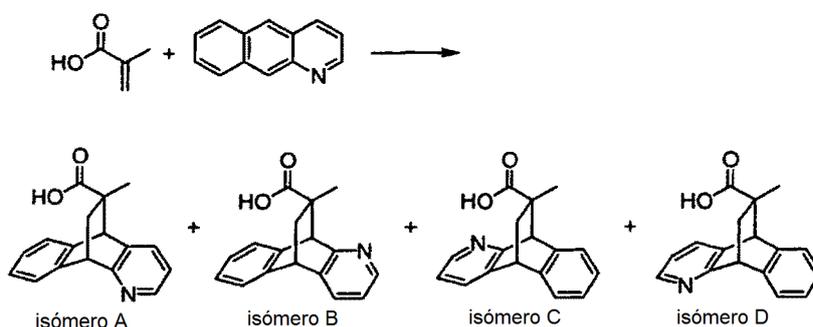
- A una solución del producto de la Etapa 2 (100 mg, 0,31 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (100 mg) y la solución se purgó con H_2 . Después, la solución se agitó en una atmósfera de H_2 durante una noche. Después de la filtración y la concentración, la 4-(isoquinolin-5-yl)-1H-imidazol-2-ilamina deseada se obtuvo en forma de una sal de HBr (73 mg, 80 %). EM (IEN) $(M+1)$ = 211,22.

Preparación 7



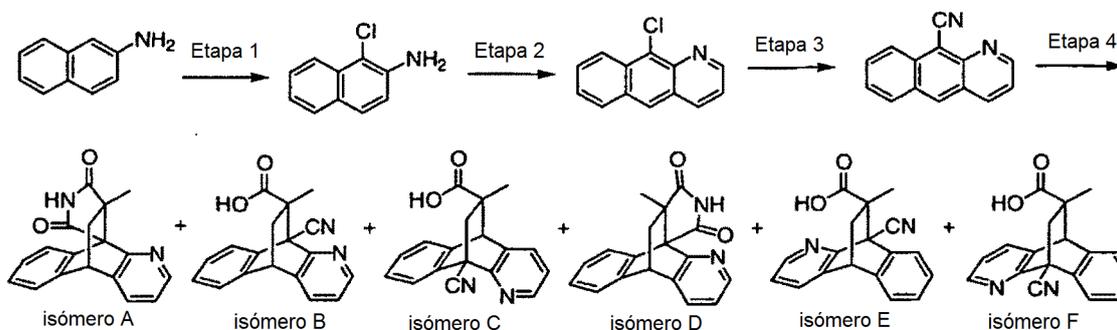
5 Se mezclaron pirido[3,4-g]isoquinolina (280 mg , 1,56 mmol, preparada de acuerdo con un procedimiento de la bibliografía: Synthesis, 1988, 388), ácido metacrílico (15 ml) y 1,4-dihidroquinona (30 mg, 0,18 equiv.) en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 180 °C durante 17,5 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (200 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, usando una columna YMC S5 ODS 30 x 250 mm y un gradiente lineal de disolvente B del 50 % al 100 % (disolvente A MeOH al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 %, disolvente B MeOH al 90 %/agua al 10 %/TFA al 0,1 %), para dar una mezcla 1:1 de dos diastereómeros (52 mg, 13 %). EM Encontrada: (M+H)⁺ = 267.

10 Preparación 8



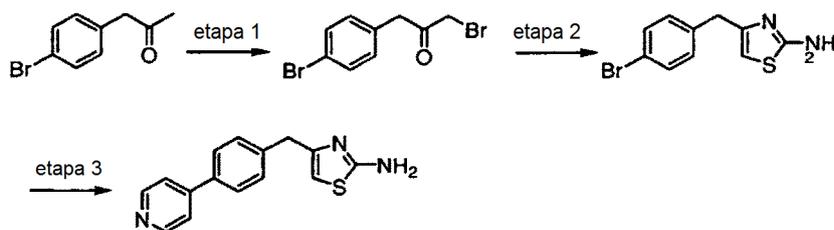
15 Usando condiciones análogas a las de la Preparación 7, se convirtió benzo[g]quinolina (0,66 g, 3,68 mmol, preparada de acuerdo con un procedimiento de la bibliografía: J. Heterocycle Chem. 1999, 445) en sus cicloaductos en forma de una mezcla de cuatro isómeros. Los cuatro isómeros se separaron por HPLC preparativa de fase inversa, usando una columna YMC S5 ODS 30 x 250 mm y un gradiente lineal de disolvente B del 20 % al 50 % (disolvente A MeOH al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 %, disolvente B MeOH al 90 %/agua al 10 %/ TFA al 0,1 %), y se designaron como, basado en el orden de elusión, isómero A (33 mg, 3,4 %), isómero B (47 mg, 4,8 %), isómero C (78 mg, 8 %) e isómero D (66 mg, 6,8 %). EM Encontrada: (M+H)⁺ = 266.

Preparación 9



20

Preparación 10



Etapa 1

5 Siguiendo el procedimiento general de Choi y col. (*Org. Lett.* **2003**, 5, 411-414), una solución de 4-bromofenilacetona (25 g, 117 mmol) en ácido acético (30 ml) y HBr al 48 % (15 ml) se trató gota a gota con una solución de bromo (12,8 ml, 250 mmol) en ácido acético (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de dicho periodo, se añadió acetona (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche, se concentró al vacío, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera NaHCO₃ sat. (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotatorio. El aceite resultante se purificó recorriendo un lecho corto de gel de sílice usando CH₂Cl₂ como eluyente para dar rendimiento cuantitativo de un aceite oscuro.

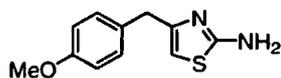
Etapa 2

15 A una solución del producto de la etapa 1 (~117 mmol) en EtOH (200 ml) se le añadió tiourea (9,0 g, 118 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Después de 20 h, la mezcla se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc y se extrajo en HCl 1 N (3 x). Los extractos acuosos combinados se basificaron con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotatorio. El sólido resultante se trituró en Hexano al 10 %/EtOAc. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 19,8 g del producto deseado (rendimiento total 63 %).

Etapa 3

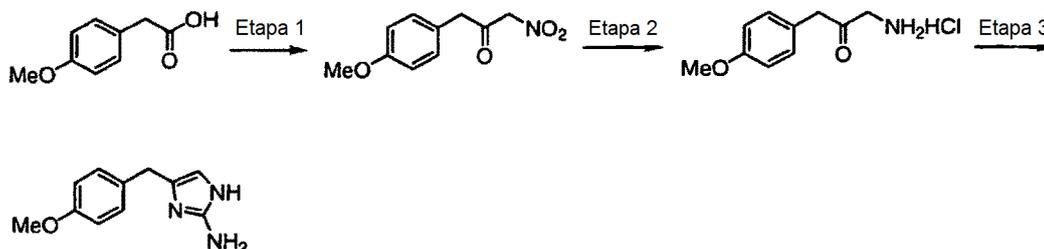
20 A una solución del producto de la etapa 2 (8,07 g, 30 mmol) en DMF (200 ml) y K₂CO₃ 2 M (30 ml) se le añadió ácido 4-piridinaborónico (6,1 g, 50 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (3,5 g, 3 mmol) y se burbujó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. Después de 20 h, la reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc y se extrajo en HCl 1 N (3 x). Los extractos acuosos combinados se basificaron con NaOH 1 N y se dejaron reposar en el frigorífico durante 4 horas. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 5,4 g de un sólido de color naranja (rendimiento total 68 %).

Preparación 11



Siguiendo las condiciones de las etapas 1 y 2 de la preparación 10, el compuesto del título se preparó a partir de 4-bromofenilacetona.

30 Preparación 12



Etapa 1

A una solución en THF seco (750 ml) de ácido 4-metoxifenilacético (24,93 g, 0,15 mol) se le añadió carbonildiimidazol (25,54 g, 0,16 mol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. En un matraz separado, se añadió nitrometano (32,2 ml, 0,6 mol) a una solución en THF (300 ml) de KO^tBu (17,67 g, 0,16 mol). La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la solución de acilimidazol preparada se añadió a la suspensión a través de una cánula a temperatura ambiente. Después de la transferencia, la mezcla se calentó a reflujo durante 19 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 250 ml) y se disolvió en agua (1000 ml). La solución se acidificó a pH 3 añadiendo HCl 1 N (300 ml) y se extrajo con éter (2 x 600 ml). La fase de éter se combinó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar nitro cetona en bruto (27,4 g, ~90 % pura). EM Encontrada: (M-H)⁻ = 208.

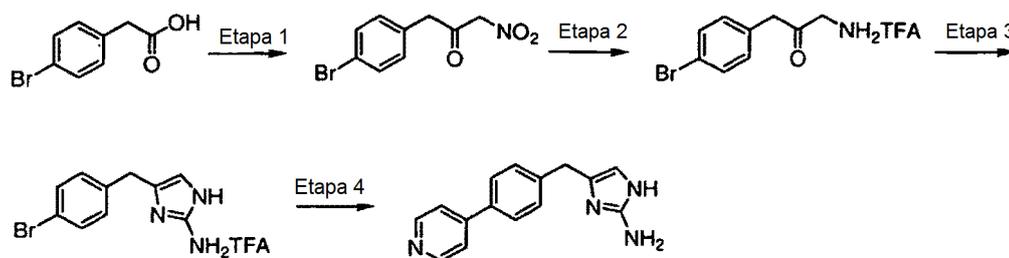
Etapa 2

A una solución en ácido acético (160 ml) y HCl conc. (40 ml) de la nitro cetona de la etapa 1 (7,79 g, 37,2 mmol) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (7,95 g) en un Parr Shaker Flask. La mezcla se hidrogenó en una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno durante 20 h. Después de que se completara, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se trituró con éter para dar la sal de HCl de amino cetona pura (5,92 g) en forma de un cristal de color blanco. EM Encontrada: (M+H)⁺ = 180.

Etapa 3

Una solución en etanol (90 ml) de la sal de HCl de amino cetona de la etapa 2 (2,0 g, 9,27 mmol) se desgasificó burbujeando argón durante 10 min. A la solución resultante se le añadió cianamida (7,79 g, 185 mmol). El matraz se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 3 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por filtración de fase inversa en una columna C-18 usando 0 %, 10 % después 20 % de MeCN/agua/TFA al 0,1 % como disolventes para dar el aminoimidazol puro (1,11 g) en forma de un cristal de color blanquecino. EM Encontrada: (M+H)⁺ = 204.

Preparación 13



Etapa 1

Usando condiciones análogas a la etapa 1 de la preparación 11, se convirtió ácido 4-bromofenilacético (32,09 g) en la nitro cetona correspondiente (29,65 g).

Etapa 2

A la solución en acetato de etilo (400 ml) y agua (5,6 ml) de la nitro cetona de la etapa 1 (10 g, 38,7 mmol) se le añadió cloruro de estaño (II) (29,4 g, 155 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Ésta se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por filtración de fase inversa en una columna C 18 usando 10 %, 20 % después 30 % de MeOH/agua/TFA al 0,1 % como disolventes para dar sal de TFA de amino cetona pura (9,15 g) en forma de un cristal de color blanco. EM Encontrada: (M+H)⁺ = 228, 230.

Etapa 3

Usando condiciones análogas a la etapa 3 de la preparación 11, la sal de TFA de amino cetona de la etapa 2 (1,0 g, 2,9 mmol) se convirtió en la sal de TFA amino imidazol correspondiente (0,39 g). EM Encontrada: (M+H)⁺ = 252, 254.

Etapa 4

Una solución en DMF (2 ml) y K₃PO₄ ac. (2 M, 0,2 ml) de la sal de TFA de amino imidazol de la etapa 3 (73 mg, 0,2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0,02 mmol) y ácido 4-piridilborónico (49 mg, 0,4 mmol) se sometió a microondas a 150 °C durante 30 min. Después, el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, usando una columna YMC S5 ODS 30 x 250 mm y un gradiente lineal de disolvente B del 0 % al 30 % (disolvente A MeOH al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 %, disolvente B MeOH al 90 %/agua al 10 %/TFA al 0,1 %), para dar la sal de bis-TFA de 4-piridilbencilamino imidazol (38 mg). EM Encontrada: (M+H)⁺ = 251.

Etapa 1

A una solución en CCl_4 (600 ml) de 2-naftilamina (10 g) a 49 °C se le añadió en porciones NCS (9,51 g, 1,02 equiv.). La mezcla se agitó a 49 °C durante 1,5 h y después se concentró a sequedad para dar 1-cloro-2-naftilamina (11,94 g, 96 %) en forma de un sólido de color oscuro. EM Encontrada: $(\text{M}+\text{H})^+ = 178$.

5 Etapa 2

Una mezcla del producto (23,66 g, 0,133 mol) de la Etapa 1, ácido acético glacial (44,8 g), ácido sulfúrico concentrado (73 g), ácido arsénico (18 g) y glicerol (65 g) se calentó a reflujo a 160 °C durante 16 h. La reacción se interrumpió añadiendo amoníaco acuoso (4,9 N, 340 ml) a 0 °C. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida (EyoAc al 20 % -hexanos) seguido de trituración de hexano proporcionó 9-clorobenzo[g]quinolina (11,79 g, 41 %). EM Encontrada: $(\text{M}+\text{H})^+ = 214$.

Etapa 3

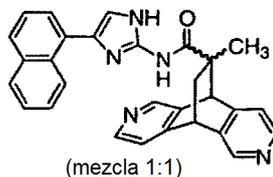
Una solución en N,N-dimetilacetamida (110 ml) de la 9-clorobenzo[g]quinolina (10,8 g, 55,27 mmol) de la Etapa 2, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,02 g, 0,02 equiv.), dppf (1,25 g, 0,04 equiv.), polvo de Zn (0,457 g, 0,13 equiv.) y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (3,97 g, 0,61 equiv.) se calentó a 150 °C durante 8 h en un tubo cerrado herméticamente. Después, la mezcla se vertió en amoníaco acuoso (2 N, 500 ml). El precipitado de color amarillo resultante se recogió por filtración y se disolvió de nuevo en CH_2Cl_2 . El filtrado se extrajo una vez con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a -10 % del volumen de disolvente original. Se obtuvo 9-cianobenzo[g]quinolina pura (10,3 g, 91 %) por filtración. EM Encontrada: $(\text{M}+\text{H})^+ = 205$.

20 Etapa 4

Usando condiciones análogas a las de la Preparación 7, excepto porque se calentó a 160 °C durante únicamente 6 h, se convirtió 9-cianobenzo[g]quinolina (5,11 g, 25 mmol) en sus cicloadductos en forma de una mezcla de seis isómeros. Los seis isómeros al completo se separaron por HPLC preparativa de fase inversa, usando una columna YMC S5 ODS 30 x 250 mm y un gradiente lineal de disolvente B del 30 % al 100 % (disolvente A MeOH al 10 %-agua al 90 %-TFA al 0,1 %, disolvente B MeOH al 90 %-agua al 10 %-TFA al 0,1 %), y se designaron como, basado en el orden de elusión, isómero A (0,85 g, 8,4 %), isómero B (0,36 g, 3,6 %), isómero C (0,26 g, 2,6 %), isómero D (0,09 g, 0,9 %), isómero E (0,59 g, 5,9 %) e isómero F (0,46 g, 4,6 %). EM Encontrada: $(\text{M}+\text{H})^+ = 291$.

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

30 Ejemplo 1



La mezcla de ácidos (52 mg, 0,195 mmol) de la Preparación 5 se mezcló en un tubo cerrado herméticamente con el aminoimidazol (51 mg, 1,1 equiv.) de la Preparación 3, EDC (86 mg, 2,3 equiv.), HOBT (29 mg, 1,1 equiv.), DIPEA (170 μl , 5 equiv.) y MeCN (1 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 17 h, se concentró a sequedad, se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se purificó por TLC preparativa (MeOH al 5 %/ CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (6 mg, 7 %) en forma de una mezcla 1:1 de dos diastereómeros. EM Encontrada: $(\text{M}+\text{H})^+ = 458$.

Los Ejemplos 2, 5, 8 y 11 se prepararon a partir de los ácidos carboxílicos A-D de las Preparaciones 8 y la amina de la Preparación 2, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del Ejemplo 1. El Ejemplo 12 se preparó a partir del ácido carboxílico D de las Preparaciones 8 y la amina de la Preparación 1, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del Ejemplo 1. Los Ejemplos 3, 6, 9 y 13 se prepararon a partir de los ácidos carboxílicos C, F, B y E, respectivamente, de la Preparación 9 y la amina de la Preparación 2, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del Ejemplo 1. Los Ejemplos 14-17 y 27 se prepararon a partir del ácido carboxílico F de la Preparación 9 y las aminas de las Preparaciones 1, 3, 4, 6 y 12, respectivamente, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del Ejemplo 1. Los Ejemplos 4, 7, 10 y 24 se prepararon a partir de los ácidos carboxílicos F, C, B y E, respectivamente, de la Preparación 9 y la amina de la Preparación 11, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del Ejemplo 1. El Ejemplo 27 se preparó a partir del ácido carboxílico F de la Preparación 9 y la amina de la Preparación 10, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del Ejemplo 1. El Ejemplo 30 se preparó a partir del ácido carboxílico F de la Preparación 9 y 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo, siguiendo el procedimiento descrito

anteriormente para la preparación del Ejemplo 1.

La resolución quiral del Ejemplo 3 usando una columna Chiralcel OD y MeOH al 10 %-EtOH al 10 %-heptano al 80 % como eluyente proporcionó los ejemplos 18 (enantiómero de elusión rápida) y 19 (enantiómero de elusión lenta). La resolución quiral del Ejemplo 16 usando una columna Chiralcel OD y MeOH al 5 %-EtOH al 5 %-heptano al 90 % como eluyente proporcionó los ejemplos 20 (enantiómero de elusión rápida) y 21 (enantiómero de elusión lenta).

5

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del Ejemplo 1, el ácido carboxílico F de la Preparación 9 y la amina de la Preparación 5 se acoplaron. La resolución quiral usando una columna Chiralcel OD y MeOH al 5 %-EtOH al 5 %-heptano al 90 % como eluyente proporcionó los ejemplos 22 (enantiómero de elusión rápida) y 23 (enantiómero de elusión lenta).

10

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del Ejemplo 1, el ácido carboxílico F de la Preparación 9 y la amina de la Preparación 12 se acoplaron. La resolución quiral usando una columna Chiralcel OD y MeOH al 7,5 %-EtOH al 7,5 %-heptano al 85 % como eluyente proporcionó los ejemplos 25 (enantiómero de elusión rápida) y 26 (enantiómero de elusión lenta).

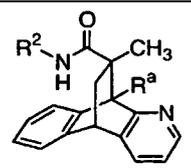
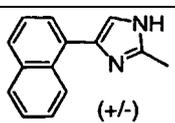
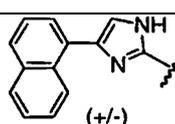
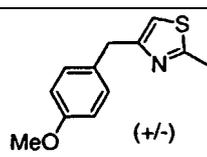
15

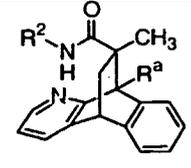
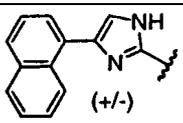
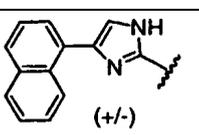
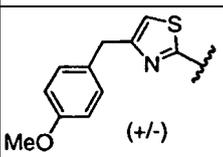
Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del Ejemplo 1, el ácido carboxílico F de la Preparación 9 y la amina de la Preparación 13 se acoplaron. La resolución quiral usando una columna Chiralcel OD y MeOH al 10 %-EtOH al 10 %-heptano al 80 % como eluyente proporcionó los ejemplos 28 (enantiómero de elusión rápida) y 29 (enantiómero de elusión lenta).

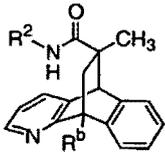
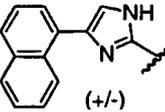
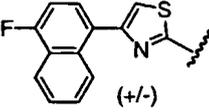
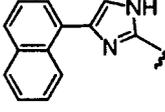
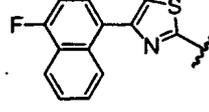
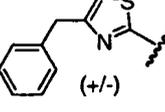
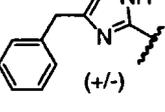
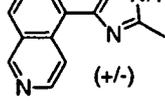
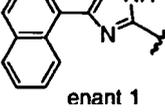
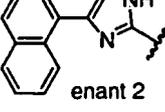
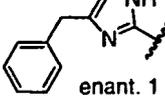
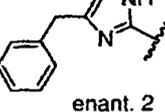
20

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del Ejemplo 1, el ácido carboxílico F de la Preparación 9 y 2-amino-N,N-dimetiltiazol-4-carboxamida se acoplaron. La resolución quiral usando una columna Chiralcel OL y MeOH al 10 %-2 al 10 % (enantiómero de elusión lenta).

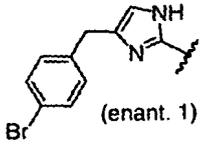
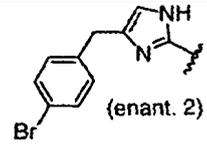
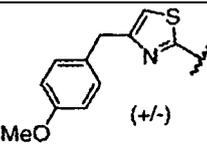
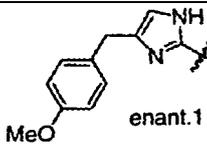
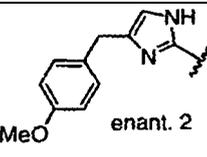
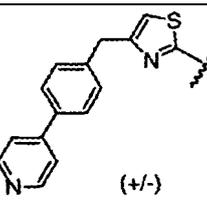
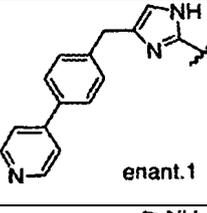
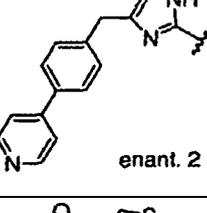
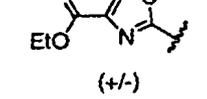
Ej. N°	R ^a	R ²	M/Z(M+H) ⁺
2	H	 (+/-)	457
3	CN	 (+/-)	482
4	CN	 MeO (+/-)	493

			
Ej. N°	R ^a	R ²	M/Z(M+H) ⁺
5	H	 (+/-)	457
6	CN	 (+/-)	482
7	CN	 (+/-)	493

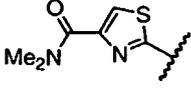
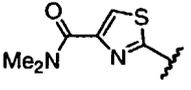
			
Ej. N°	R ^a	R ²	M/Z(M+H) ⁺
8	H	 (+/-)	457
9	CN	 (+/-)	482
10	CN	 (+/-)	493

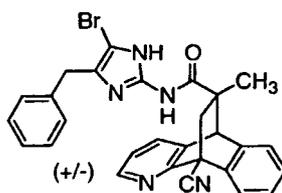
			
Ej. N°	R ^b	R ²	M/Z (M+H) ⁺
11	H	 (+/-)	457
12	H	 (+/-)	492
13	CN		482
14	CN		517
15	CN	 (+/-)	463
16	CN	 (+/-)	446
17	CN	 (+/-)	483
18	CN	 enant 1	482
19	CN	 enant 2	482
20	CN	 enant. 1	446
21	CN	 enant. 2	446

(continuación)

Ej. N°	Rb	R2	M/Z (M+H) ⁺
22	CN	 (enant. 1)	524,526
23	CN	 (enant. 2)	524,526
24	CN	 (+/-)	493
25	CN	 enant.1	476
26	CN	 enant. 2	476
27	H	 (+/-)	515
28	CN	 enant.1	523
39	CN	 enant. 2	523
30	CN	 (+/-)	445

(continuación)

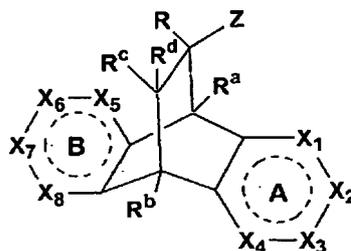
Ej. N°	Rb	R2	M/Z (M+H) ⁺
31	CN	 enant. 1	444
32	CN	 enant. 2	444

Ejemplo 33

- 5 A una solución en MeCN (0,5 ml) del Ejemplo 11 (5,4 mg, 0,01 mmol) se le añadió una solución en TFA (138 μ l) de bromo (7,18 mg, 4,6 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el compuesto del título (2,2 mg, 43 %). EM Encontrada: (M+H)⁺ = 524, 526.

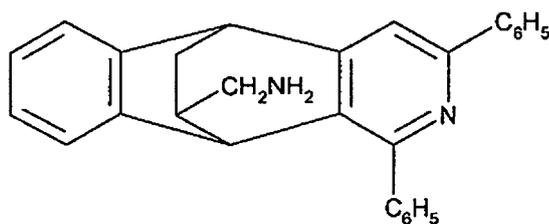
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I):



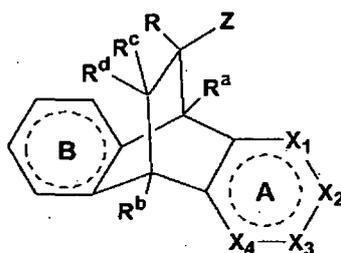
(I)

- estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, arilalquilo, ariloxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, ariloxialquilo o hidroxiarilo;
- R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, ciano, heteroarilaminocarboilo, cicloheteroalquilcarbonilo, cianoalquilo, alquilaminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxiarilo, ariloxialquilo, alquiloxialquilo, nitro, NR^eR^f, CHO, CO₂alquilo, CONR^eR^f, CH₂NR^eR^f, CO₂H, CH₂OH, CH₂NR^eR^f, NHCOR^g, NHCONR^eR^f y NHSO₂R^g; R^c y R^d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, NR^eR^f, arilo, hidroxilo, ariloxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxiarilo y ariloxialquilo;
- R^e y R^f cada vez que aparecen son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, amino sustituido, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo, con la condición de que R^e y R^f no sean ambos alcoxi o amino;
- o R^e y R^f cada vez que aparecen pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heteroarilo o cicloheteroalquilo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos que pueden ser N, O o S;
- R^g cada vez que aparece se selecciona entre hidrógeno, arilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, amino sustituido, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo;
- Z es S(O)_tNR¹R², CONR¹R² o CH₂NR¹R², en los que R¹ y R² son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloalqueno, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxiarilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo o hidroxialquilo, y en los que t es 1 ó 2; y los anillos A y B representan anillos carbocíclicos o heterocíclicos, parcialmente saturados o insaturados de 6 miembros;
- X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇ y X₈ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre CR¹⁵, CR¹⁶R¹⁷, N; y NR¹⁸;
- R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, ciano, heteroarilaminocarboilo, cicloheteroalquilcarbonilo, cianoalquilo, (alquil)₀₋₂aminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxiarilo, ariloxialquilo, nitro, amino, amino sustituido, formilo, C(O)alquilo, CO₂alquilo, OC(O)alquilo, OCO₂alquilo, hidroxiarilo, ariloxialquilo, CO₂H, CH₂OH, (alquil)₀₋₂carbonilamino, urea y alquilsulfonilamino;
- o R¹⁶ y R¹⁷ se toman juntos para formar oxo;
- R¹⁸ se selecciona entre hidrógeno, arilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, amino sustituido, alcoxialquilo, CO₂alquilo, C(O)alquilo alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo; y R^e, R^f, R^h, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente en cada aparición; con las siguientes condiciones:
- (i) uno de X₁, X₂, X₃ y X₄ y/o uno de X₅, X₆, X₇ y X₈ es N o NR¹⁸, y no más de dos de X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇ y X₈ son N o NR¹⁸;
- (ii) X¹ y X⁵ no son ambos átomos de nitrógeno; y
- (iii) X⁴ y X⁸ no son ambos átomos de nitrógeno;
- con la condición adicional de que el compuesto no sea el compuesto de fórmula A



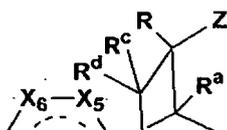
A.

2. Un compuesto como se define en la Reivindicación 1 que tiene las siguientes fórmulas:



5 estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que uno de X_1, X_2, X_3 o X_4 es N o NR^{18} ;

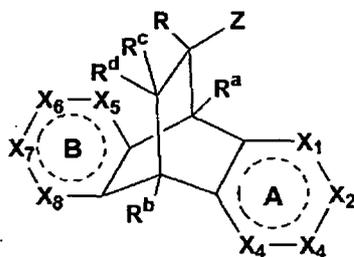
o



10 estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que uno de X_5, X_6, X_7 o X_8 es N o NR^{18} ;

(Ib)

o



15 estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que uno de $X_5 - X_8$ es N o NR^{18} y uno de $X_1 - X_4$ es N o NR^{18} .

(Ic)

3. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-2, estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula en la que los anillos A y B son anillos saturados de 6 miembros.

20 4. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

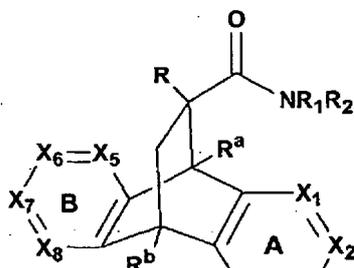
R es alquilo; y

R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ciano, nitro, amino, formilo, CO_2 alquilo,

CONR^eR^f y CH₂NR^eR^f.

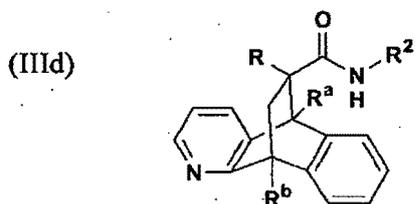
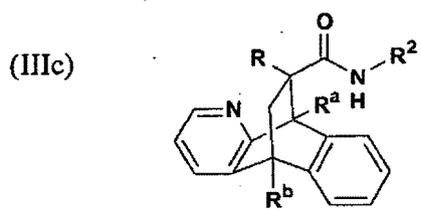
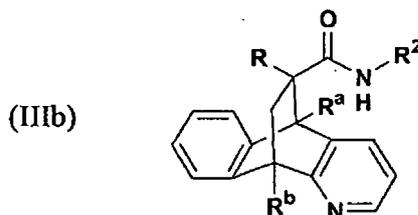
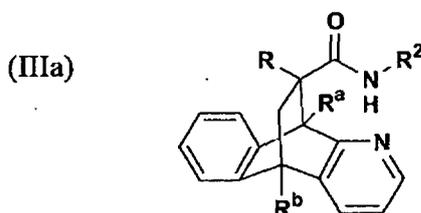
5. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^c y R^d es H.

5 6. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-5 que tiene la estructura de fórmula (II)

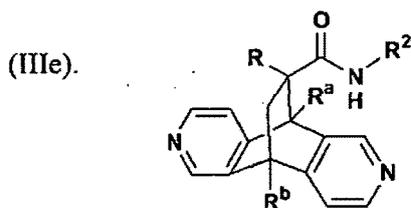


estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R es H o alquilo; y R^b es H, alquilo, halo, CN, NO₂, NH₂ o CHO y uno de R¹ y R² es heteroarilo.

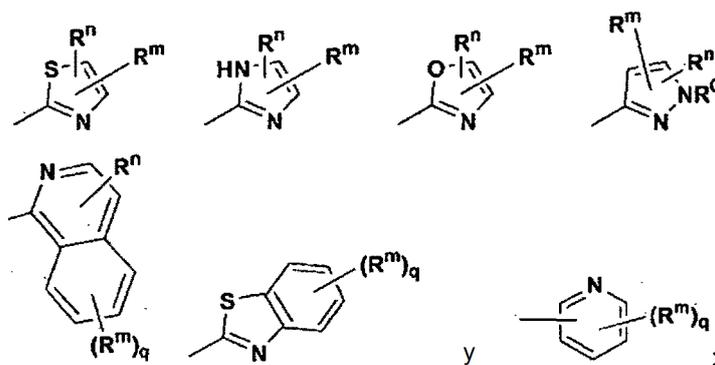
10 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de las siguientes fórmulas:



o



8. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 se selecciona entre:



5

R es alquilo; y

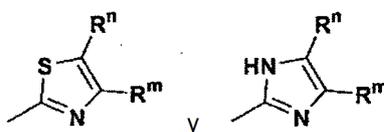
R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , bromo, cloro, nitro, ciano, formilo o amino.

R^m y R^n se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alcoxi, $-CO_2R^g-C(O)N(R^e)(R^f)$, alquilo, alquilo sustituido, arilo y heteroarilo;

10 R^o es hidrógeno o alquilo; y

q es 1 ó 2.

9. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que en R^2 se selecciona entre las siguientes fórmulas:



15

en las que

R es alquilo C_{1-4} ,

R^n es hidrógeno o halógeno; y

20 R^m se selecciona entre naftilo, quinolinilo o $-C(R^{19})(R^{20})-T$, en el que el grupo naftilo o quinolinilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} perfluoro sustituido, ciano, nitro o halógeno;

T es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada anillo sustituido con 0-1 R^{21} y 0-4 R^{22} .

25 R^{19} y R^{20} son independientemente cada vez que aparecen hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, nitro, NR^eR^f o CHO;

o R^{19} y R^{20} se combinan para formar $=O$ o un doble enlace, en el que el doble enlace está sustituido con hidrógeno, arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, amino sustituido, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

30 R^{21} y R^{22} son, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, ciano, heteroarilaminocarboilo, cicloheteroalquilcarbonilo, cianoalquilo, alquilaminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxiarilo, ariloxialquilo, nitro, oxo, NR^eR^f , CHO, CO_2 alquilo, hidroxiarilo, ariloxialquilo, $CONR^eR^f$, $CH_2NR^eR^f$, CO_2H , CH_2OH , $CH_2NHC(O)R^eR^f$, $NHCOR^f$, $NHCONR^eR^f$, $NHSO_pR^g$, $-SO_2NR^eR^f$, $NR^eSO_2NR^eR^f$ o $NR^eSO_pR^g$;

o R^{21} y R^{22} situados en átomos adyacentes pueden tomarse juntos para formar un anillo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o

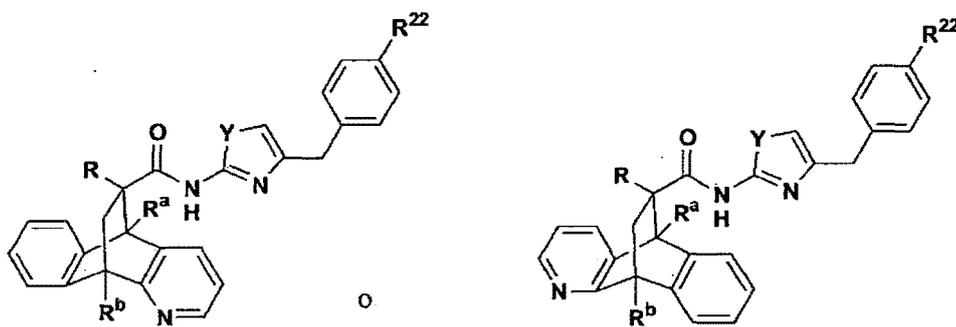
cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido .

10. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 5 Y es NH o S;
 T es un anillo fenilo, naftilo, pirimidilo, piridinilo, piridazinilo, piperazinilo, tiofenilo, tiazolilo, isoxazolilo o imidazolilo, estando cada anillo sustituido con 0-4 R²²;
 Rⁿ es hidrógeno, bromo o cloro;
 R¹⁹ y R²⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno o hidroxi;
 10 o R¹⁹ y R²⁰ se combinan para formar =O.

R²² es hidrógeno, alcoxi C₁₋₄; halógeno, pirimidina, isoxazol, pirazol o piridina, en el que los grupos alcoxi C₁₋₄; halógeno, pirimidina, isoxazol, pirazol o piridina, están sustituidos con hidrógeno, morfolinilo, alcoxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄; y
 R^a y R^b se selecciona entre H, CH₃, Cl, Br y CN.

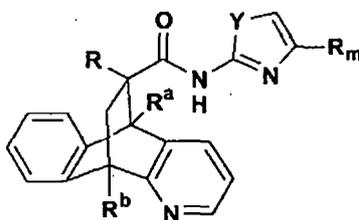
- 15 11. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-10 que tiene la estructura de la siguiente fórmula:



estereoisómeros de los mismos, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 20 R es alquilo C₁₋₄; y
 R²² es hidrógeno, alcoxi C₁₋₄; halógeno, pirimidina, isoxazol, pirazol o piridina, en el que los grupos alcoxi C₁₋₄; halógeno, pirimidina, isoxazol, pirazol o piridina están sustituidos con hidrógeno, morfolinilo, alcoxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄.

12. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-9 que tiene la estructura de la siguiente fórmula:

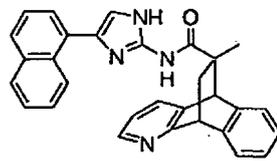
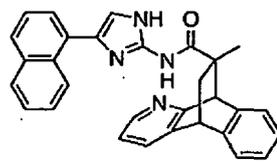
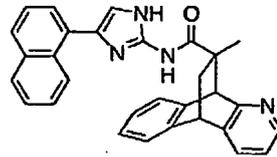
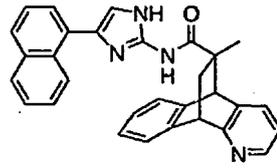


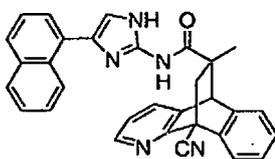
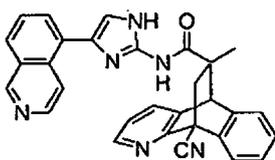
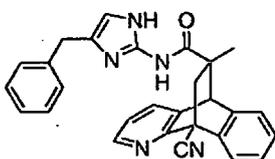
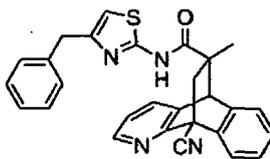
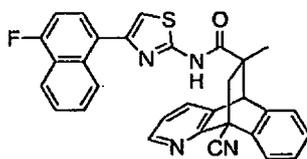
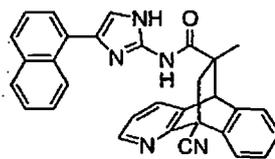
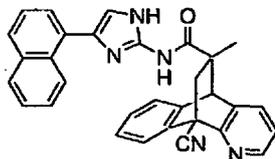
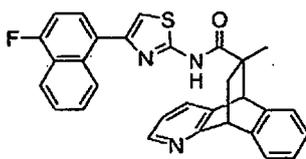
- 25 estereoisómeros del mismo, o un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

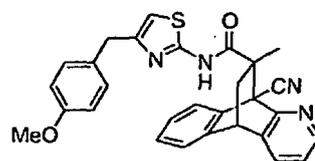
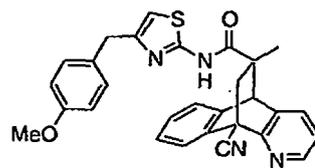
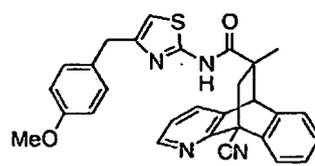
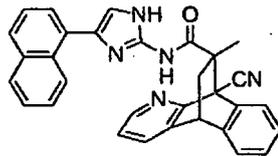
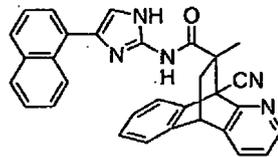
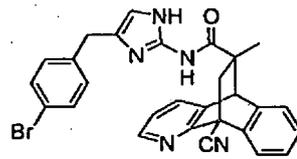
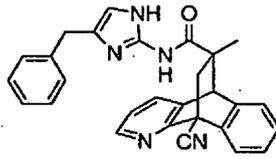
R_m es 4-isoquinolinilo, naftilo, 1-[(4-metil)naftilo], 1-[(4-fluoro)naftilo], 1-[(6-metoxinaftilo)], éster alquílico del ácido carboxílico, dialquilamida o (t-butil)fenilo.

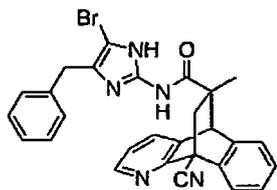
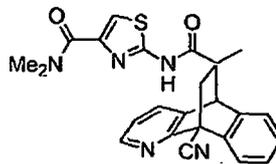
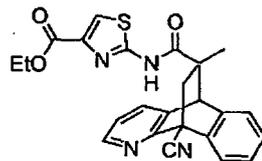
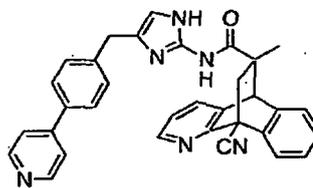
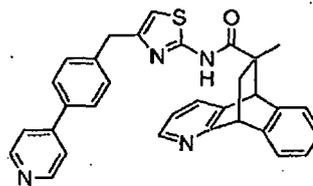
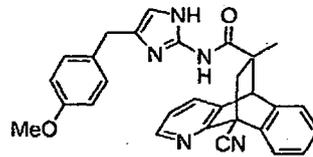
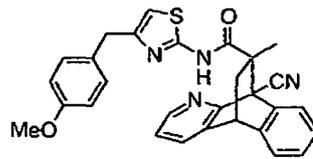
13. Un compuesto que tiene la estructura:

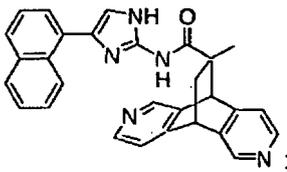
- 30 (i)











o

(ii) un esteroisómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de (i), de los mismos.

- 5 14. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, siempre que no se aplique la limitación del compuesto de fórmula A, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que está asociada con el producto de expresión de un gen cuya transcripción es estimulada o reprimida por receptores de glucocorticoides, o una enfermedad o un trastorno asociada con la transcripción inducida por AP-1 y/o NF-κB, o una enfermedad o un trastorno asociada con la expresión de genes dependientes de AP-1 y/o NF-κB, en el que la enfermedad está asociada con la expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o NF-κB.
- 10 15. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, siempre que no se aplique la limitación del compuesto de fórmula A, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que está asociada con el producto de expresión de un gen cuya transcripción es estimulada o reprimida por receptores de glucocorticoides, o una enfermedad o un trastorno asociada con la transcripción inducida por AP-1 y/o NF-κB, o una enfermedad o un trastorno asociada con la expresión de un gen dependiente de AP-1 y/o NF-κB, en el que la enfermedad está asociada con la expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o NF-κB.
- 15 16. Un uso como se define en la reivindicación 14 o un compuesto para su uso como se define en la reivindicación 15, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona de un trastorno endocrino, trastorno reumático, enfermedad del colágeno, enfermedad dermatológica, enfermedad alérgica, enfermedad oftálmica, enfermedad respiratoria, enfermedad hematológica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria, enfermedad inmunitaria, enfermedad neoplásica y enfermedad metabólica.
- 20 17. Un uso o un compuesto para su uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en el que la enfermedad o el trastorno es una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria.
- 25 18. El uso o el compuesto para su uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4-17, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona de rechazo de trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel, xenoinjerto de válvula cardiaca, enfermedad del suero y enfermedad de injerto contra huésped, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de Tipo I y Tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pioderma gangrenosa, lupus sistémico eritematoso, miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis, eccema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Behcet o Sjogren, anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison, insuficiencia suprarrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmunitaria, glomerulonefritis, esclerodermia, morfea, liquen plano, vitiligo, alopecia areata, alopecia autoinmunitaria, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre y alveolitis; hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto, urticaria, alergias en la piel, alergias respiratorias, fiebre del heno, rinitis alérgica y enteropatía sensible al gluten, osteoartritis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de Sezary, reestenosis, estenosis y aterosclerosis, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis no específica aguda, artritis gotosa aguda, osteoartritis postraumática, sinovitis de osteoartritis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis bulosa herpetiforme, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, psoriasis, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zoster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia de tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmunitaria), leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda infantil, colitis ulcerosa, enteritis regional, enfermedad de Crohn, síndrome de Sjogren, vasculitis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, miastenia grave, septicemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 30 19. El uso o el compuesto para su uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 14-18, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona de rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de Tipo I, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus sistémico eritematoso, psoriasis y enfermedad pulmonar crónica.
- 35 20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las
- 40
- 45

reivindicaciones 1-13, siempre que no se aplique la limitación del compuesto de fórmula A, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

21. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, siempre que no se aplique la limitación del compuesto de fórmula A, y un inmunosupresor, un agente anticanceroso, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un antibiótico, un agente contra la hiperproliferación vascular, un agente antidepresivo, un agente hipolipemiante, un agente modulador de lípidos, un agente antidiabético, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un inhibidor de la agregación plaquetaria y/o un agente antiosteoporosis, en la que el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de una biguanida, una sulfonilurea, un inhibidor de glucosidasa, un agonista de PPAR γ , un agonista dual de PPAR α/γ , un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DP4, un inhibidor de α P2, un sensibilizador a la insulina, un péptido 1 similar a glucagón (GLP-1), insulina y/o una meglitinida, en la que el agente antiobesidad es un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la receptación de serotonina (y dopamina), un agonista de receptores tiroideos, un inhibidor de α P2 y/o un agente anoréxico, en el que el agente hipolipemiante es un inhibidor de MTP, un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un derivado de ácido fíbrico, un regulador positivo de la actividad del receptor de LDL, un inhibidor de lipoxigenasa o un inhibidor de ACAT, en la que el agente antihipertensivo es un inhibidor de ACE, antagonista del receptor de angiotensina II, inhibidor NEP/ACE, bloqueador de los canales de calcio y/o bloqueador β -adrenérgico.

22. La combinación como se define en la reivindicación 21, en la que el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, G1-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, P32/98 y/o NVP-DPP-728A, en la que el agente antiobesidad es orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axokine, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina y/o mazindol, en la que el agente hipolipemiante es pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, itavastatina, visastatina, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, avasimibe, TS-962, MD-700, colestagel, niacina y/o LY295427, en la que el agente antihipertensivo es un inhibidor de ACE que es captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril o moexipril; un inhibidor de NEP/ACE que es omapatrilat, ácido [S[(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepin-1-acético (gemopatrilat) o CGS 30440;

un antagonista del receptor de angiotensina II que es irbesartán, losartán o valsartán;

besilato de amlodipina, prazosina HCl, verapamil, nifedipina, nadolol, propranolol, carvedilol o clonidina HCl, en el que el inhibidor de la agregación plaquetaria es aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol o ifetroban;

el inmunosupresor es una ciclosporina, micofenolato, interferón-beta, desoxispergualina, FK-506 o Ant.-IL-2;

el agente anticanceroso es azatiprina, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, cisplatino, metotrexato, tiotepa o carboplatino;

el agente antiviral es abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidancin o vidarabina; y

el fármaco antiinflamatorio es ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco sódico, indometacina, piroxicam, prednisona, dexametasona, hidrocortisona o diacetato de triamcinolona.