

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 316**

51 Int. Cl.:

C07C 275/42 (2006.01)

C07C 275/40 (2006.01)

C07D 263/32 (2006.01)

C07F 9/653 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2000 E 00916479 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 1178797**

54 Título: **Inhibidores de la enzima IMPDH**

30 Prioridad:

19.03.1999 US 125507 P

07.01.2000 US 174882 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.05.2013

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)**

**130 WAVERLY STREET
CAMBRIDGE, MA 02139-4242, US**

72 Inventor/es:

**STAMOS, DEAN;
TRUDEAU, MARTIN;
BETHIEL, SCOTT;
BADIA, MICHAEL y
SAUNDERS, JEFFREY**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 405 316 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

Inhibidores de la enzima IMPDH

5 La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la IMPDH. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de esta invención son particularmente adecuados para su uso en la inhibición de la actividad de la enzima IMPDH y por consiguiente, se pueden usar ventajosamente como agentes terapéuticos para procesos mediados por IMPDH. Esta invención también se refiere a los compuestos de esta invención y compuestos relacionados para su uso en la inhibición de la actividad de la IMPDH.

Antecedentes de la invención

15 La síntesis de nucleótidos en organismos se requiere para que las células en esos organismos se dividan y repliquen. La síntesis de nucleótidos en mamíferos se puede lograr mediante una de dos rutas: la ruta de síntesis *de novo* o la ruta salvaje. Diferentes tipos celulares usan estas rutas en un grado diferente.

20 La inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH; EC 1.1.1.205) es una enzima implicada en la síntesis *de novo* de nucleótidos de guanina. La IMPDH cataliza la oxidación de inosina-5'-monofosfato (IMP) dependiente de NAD a xantosina-5'-monofosfato (XMP) [Jackson R.C. et. al., Nature, 256, pp. 331-333, (1975)].

25 La IMPDH es ubicua en eucariotas, bacterias y protozoos [Y. Natsumeda & S.F. Carr, Ann. N.Y. Acad., 696, pp. 88-93 (1993)]. Las formas procariotas comparten el 30-40% de identidad de secuencia con la enzima humana. Se han identificado y secuenciado dos isoformas de IMPDH humana, designadas tipo I y tipo II [F.R. Collart y E. Huberman, J. Biol. Chem., 263, pp. 15769-15772, (1988); Y. Natsumeda et. al., J. Biol. Chem., 265, pp. 5292-5295, (1990)]. Cada una tiene 514 aminoácidos, y comparten el 84% de identidad de secuencia. Tanto la IMPDH de tipo I como la de tipo II forman tetrámeros activos en solución, con pesos moleculares de las subunidades de 56 kDa [Y. Yamada et. al., Biochemistry, 27, pp. 2737-2745 (1988)].

30 La síntesis *de novo* de nucleótidos de guanina, y por tanto la actividad de IMPDH, es particularmente importante en linfocitos B y T. Estas células dependen en la ruta *de novo*, más que en la salvaje para generar niveles suficientes de nucleótidos necesarios para iniciar una respuesta proliferativa a mitógenos o antígenos [A.C. Allison et. al., Lancet II, 1179, (1975) y A.C. Allison et. al., Ciba Found. Symp., 48, 207, (1977)]. Por tanto, la IMPDH es una diana atractiva para inhibir selectivamente el sistema inmune sin inhibir también la proliferación de otras células.

35 La inmunosupresión se ha alcanzado inhibiendo una variedad de enzimas incluyendo, por ejemplo, la fosfatasa calcineurina (inhibida por ciclosporina y FK-506); dihidroorotato deshidrogenasa, una enzima implicada en la biosíntesis de pirimidinas (inhibida por leflunomida y brequinar); la quinasa FRAP (inhibida por rapamicina); y la proteína de choque térmico hsp70 (inhibida por desoxiespergualina). [Véase, B. D. Kahan, Immunological Reviews, 136, pp. 29-49 (1993); R. E. Morris, The Journal of Heart and Lung Transplantation, 12(6), pp. S275-S286 (1993)].

45 También se conocen inhibidores de IMPDH. Las patentes en los Estados Unidos 5.380.879 y 5.444.072 y las publicaciones PCT WO 94/01105 y WO 94/12184 describen ácido micofenólico (MPA) y algunos de sus derivados como inhibidores potentes, no competitivos y reversibles de la IMPDH humana de tipo I ($K_i = 33$ nM) y de tipo II ($K_i = 9$ nM). Se ha demostrado que MPA bloquea la respuesta de células B y T a mitógenos o antígenos [A. C. Allison et. al., Ann. N. Y. Acad. Sci., 696, 63, (1993)].

50 Los inmunosupresores, tal como MPA, son fármacos útiles en el tratamiento de rechazo a trasplantes y enfermedades autoinmunes [R. E. Morris, Kidney Intl., 49, Supl. 53, S-26, (1996)]. Sin embargo, MPA se caracteriza por propiedades farmacológicas no deseadas, tal como toxicidad gastrointestinal. [L. M. Shaw, et. al., Therapeutic Drug Monitoring, 17, pp. 690-699, (1995)].

55 Los análogos de nucleósidos tal como tiazofurina, ribavirina y mizorribina también inhiben IMPDH [L. Hedstrom, et. al. Biochemistry, 29, pp. 849-854 (1990)]. Sin embargo, estos compuestos padecen falta de especificidad hacia IMPDH.

60 El micofenolato mofetilo, un profármaco que rápidamente libera MPA libre *in vivo*, se ha aprobado recientemente para prevenir el rechazo de aloinjerto renal agudo después del trasplante de riñón. [L. M. Shaw, et. al., Therapeutic Drug Monitoring, 17, pp. 690-699, (1995); H. W. Sollinger, Transplantation, 60, pp. 225-232 (1995)]. Sin embargo, varias observaciones clínicas limitan el potencial terapéutico de este fármaco. [L. M. Shaw, et. al., Therapeutic Drug Monitoring, 17, pp. 690-699, (1995)]. MPA se metaboliza rápidamente al glucurónido inactivo *in vivo*. [A.C. Allison y E.M. Eugui, Immunological Reviews, 136, pp. 5-28 (1993)]. El glucurónido experimenta después reciclaje enterohepático lo que produce la acumulación de MPA en el aparato digestivo donde no puede ejercer su actividad inhibidora de IMPDH sobre el sistema inmune. Esto disminuye efectivamente la potencia del fármaco *in vivo*, al tiempo que aumenta sus efectos secundarios gastrointestinales no deseados.

Más recientemente, se han descrito inhibidores de IMPDH de diferentes clases en las publicaciones PCT WO 97/40028 y WO 98/40381.

5 También se sabe que la IMPDH desempeña un papel en otros sucesos metabólicos. Se ha observado actividad aumentada de IMPDH en líneas celulares leucémicas humanas en proliferación rápida y otras líneas celulares tumorales, lo que indica que la IMPDH es una diana para quimioterapia anticáncer así como inmunosupresora [M. Nagai et. al., Cancer Res., 51, pp. 3886-3890, (1991)]. También se ha mostrado que la IMPDH desempeña un papel en la proliferación de células de músculo liso, lo que indica que los inhibidores de IMPDH, tal como MPA o rapamicina, pueden ser útiles en la prevención de restenosis u otras enfermedades vasculares hiperproliferativas [C. R. Gregory et al., Transplantation, 59, pp. 655-61 (1995); publicación PCT WO 94/12184; y publicación PCT WO 94/01105].

15 Además, se ha mostrado que la IMPDH desempeña un papel en la replicación vírica en algunas líneas celulares infectadas con virus. [S.F. Carr, J. Biol. Chem., 268, pp. 27286-27290 (1993)]. De forma análoga a los linfocitos y líneas celulares linfocíticas y tumorales, la implicación es que la ruta *de novo*, más que la salvaje, es crítica en el proceso de replicación vírica.

20 Por tanto, permanece una necesidad para inhibidores potentes de IMPDH con propiedades farmacológicas mejoradas. Tales inhibidores tendrían potencial terapéutico como inmunosupresores, agentes anticancerosos, agentes antihiperproliferativos vasculares, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, agentes antipsoriásicos y antivíricos.

Compendio de la invención

25 La presente invención proporciona compuestos, y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de IMPDH. Los compuestos de esta invención se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos o profilácticos, tal como agentes antivíricos, antiinflamatorios, antibióticos e inmunosupresores para el tratamiento o la profilaxis del rechazo a trasplantes y enfermedades autoinmunes.

30 Además, estos compuestos son útiles, solos o en combinación con otros agentes, como agentes terapéuticos y profilácticos, para pautas de terapias antivirales, antitumorales, anticancerosas, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, quimioterapia antiinmunosupresora antipsoriásica y pautas de terapia de restenosis.

35 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de esta invención, así como composiciones multicomponente que comprenden compuestos IMPDH adicionales junto con un inmunosupresor. La invención también proporciona los compuestos de esta invención para su uso en la inhibición de IMPDH.

Descripción detallada de la invención

40 Para que la invención descrita en el presente documento se entienda más completamente, se expone la siguiente descripción detallada. En la descripción, se usan las siguientes abreviaturas:

Designación	Reactivo o fragmento
Ac	acetilo
Me	metilo
Et	etilo
Bn	bencilo
CDI	carbonildiimidazol
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	ácido difenilfosforilo
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
IPA	alcohol isopropílico
MeCN	acetonitrilo
THF	tetrahidrofurano
TEA	triethylamina
t-bu	tert-butilo
BOC	butiloxycarbonilo

45 En el presente documento se emplean los siguientes términos:

Los términos “halo” o “halógeno” se refieren a un radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “inmunosupresor” se refiere a un compuesto o fármaco que posee actividad inhibitora de la respuesta inmune. Ejemplos de tales agentes incluyen ciclosporina A, FK506, rapamicina, leflunomida, desoxiespergualina, prednisona, azatioprina, micofenolato mofetilo, OKT3, ATAG, interferón y mizorribina.

El término “interferón” se refiere a todas las formas de interferones, tal como las formas alfa, beta y gamma.

Enfermedad mediada por IMPDH se refiere a cualquier estado de enfermedad en el que la enzima IMPDH desempeña un papel regulador en la ruta metabólica de esa enfermedad. Los ejemplos de enfermedades mediadas por IMPDH incluyen rechazo a trasplantes y enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes juvenil, asma y enfermedad inflamatoria intestinal, así como enfermedades inflamatorias, cáncer, enfermedades de replicación vírica y enfermedades vasculares.

Por ejemplo, los compuestos, composiciones y métodos de usarlos de esta invención se pueden usar en el tratamiento del rechazo a trasplantes (por ejemplo, de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (células de los islotes), médula ósea, córnea, intestino delgado y aloinjertos de piel y xenoinjertos de válvulas cardíacas), artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes juvenil, asma, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), lupus, diabetes mellitus, miastenia grave, psoriasis, dermatitis, eccema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Behcet o Sjörgen (ojos/boca secos), anemia perniciosa o inmunohemolítica, insuficiencia adrenal idiopática, síndrome autoinmune poliglandular y glomerulonefritis, escleroderma, liquen plano, vitiligo (despigmentación de la piel), tiroiditis autoinmune, y alveolitis, enfermedades inflamatorias tales como artrosis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma y síndrome de dificultad respiratoria del adulto, así como en el tratamiento de cáncer y tumores, tal como tumores sólidos, linfomas y leucemias, enfermedades vasculares, tal como restenosis, estenosis y aterosclerosis, y enfermedades por replicación de virus de ADN y ARN, tal como enfermedades retrovíricas y herpes.

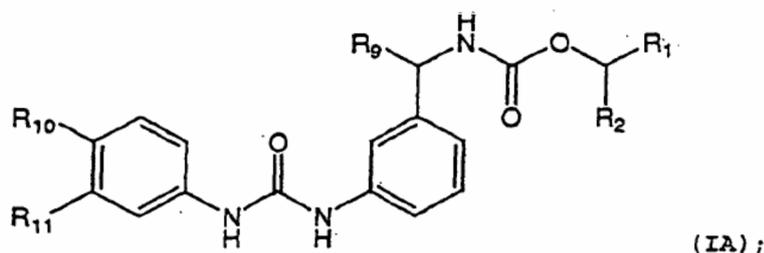
Además, también se sabe que las enzimas IMPDH están presentes en bacterias y por tanto pueden regular el crecimiento bacteriano. Como tal, los compuestos inhibidores de IMPDH, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de la infección bacteriana, solo o en combinación con otros agentes antibióticos.

El término “tratar”, como se usa en el presente documento, se refiere al alivio de los síntomas de un trastorno particular en un paciente o a la mejora de una medida comprobable asociada con un trastorno particular. Como se usa en el presente documento, el término “paciente”, se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

Los términos “VHB”, “VHC” y “VHG” se refieren al virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y el virus de la hepatitis G, respectivamente.

Los compuestos de la presente invención son como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 5 y 23.

Los compuestos de la presente invención son compuestos de fórmula IA



en donde según la forma de realización 1:

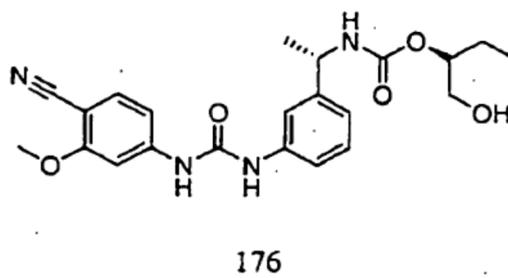
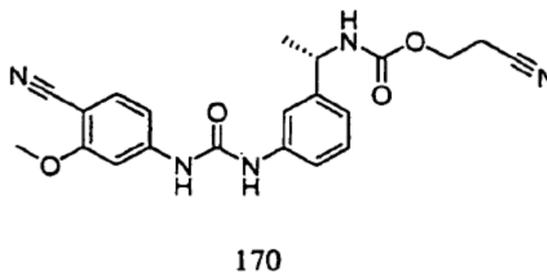
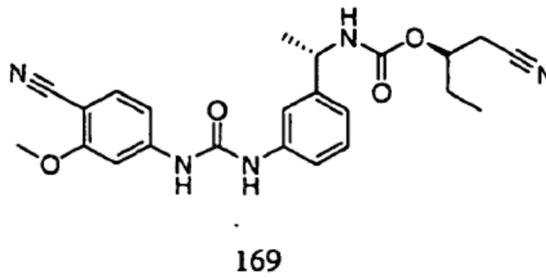
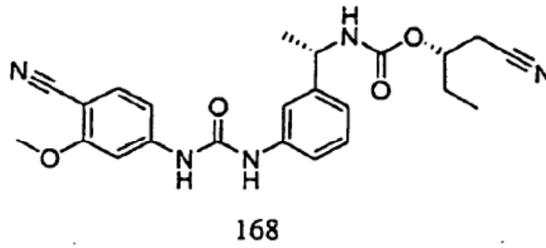
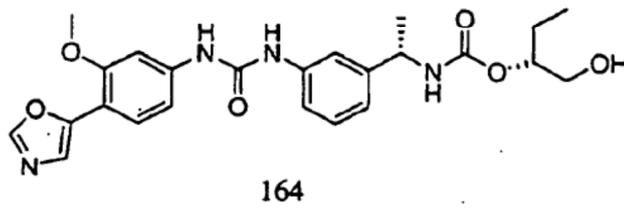
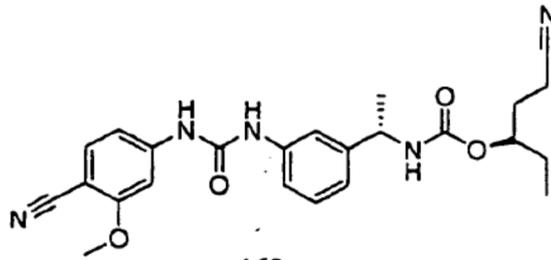
uno de R₁ o R₂ se selecciona de hidrógeno, etilo o fenilo; y el otro de R₁ o R₂ se selecciona de -CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN o -CH₂N(CH₂CH₃)₂, o R₁ y R₂ se toman juntos para formar un anillo 3-tetrahidrofuranilo;

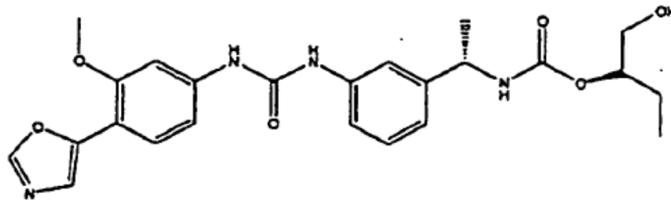
R₉ se selecciona de (S)-metilo, (S)-etilo o (S)-hidroximetilo;

R₁₀ se selecciona de -C≡N o 5-oxazolilo; y

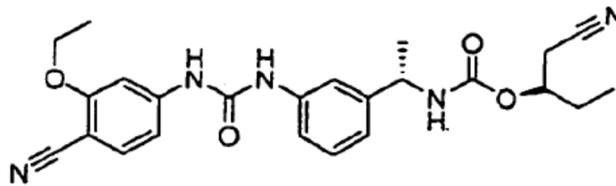
R₁₁ se selecciona de halo, -O-alkilo lineal de (C₁-C₃), u -O-alkenilo o alquinilo lineal de (C₂-C₃).

2. El compuesto según 1, en donde R₉ es (S)-metilo.
3. El compuesto según 1, en donde R₁₁ se selecciona de O-metilo, O-etilo u O-isopropilo.
5. 4. El compuesto según 1, en donde dicho compuesto se selecciona de:

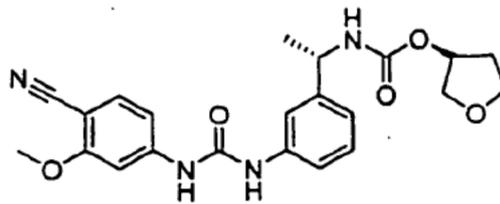




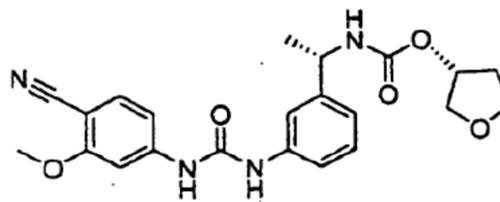
180



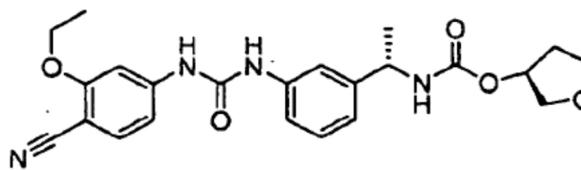
182



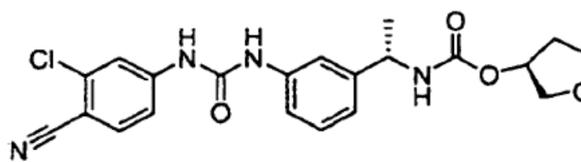
184



185

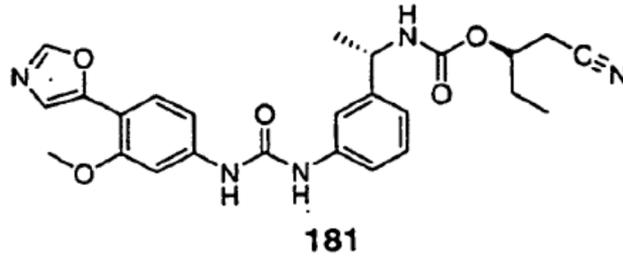


186



187

5. Un compuesto según 4, en donde dicho compuesto es el compuesto 169.
6. Un compuesto de fórmula 181:

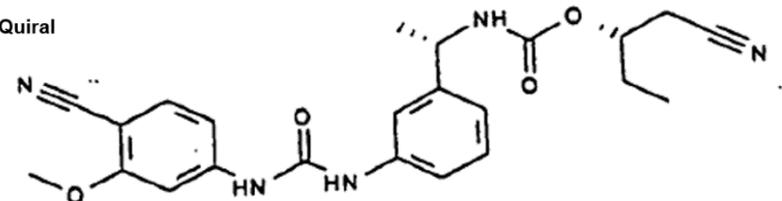
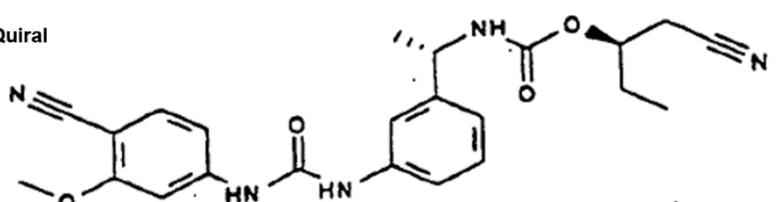
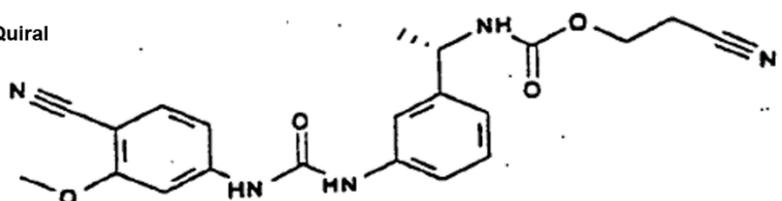
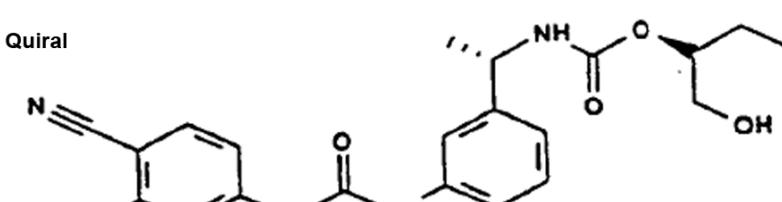
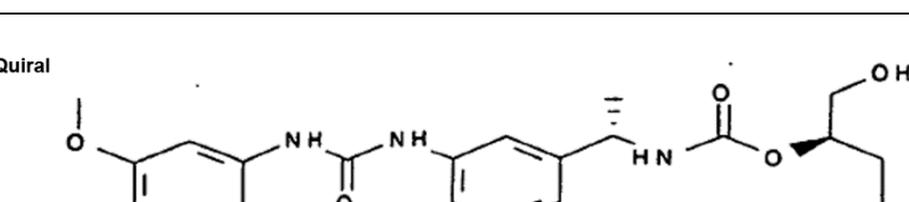
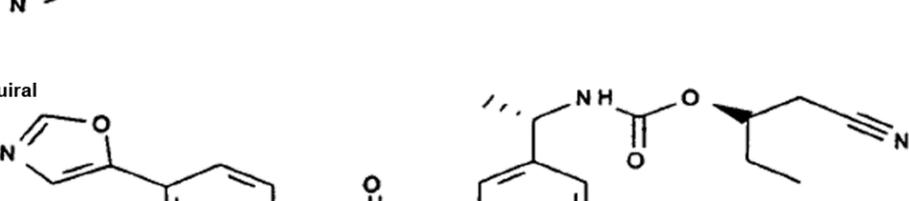
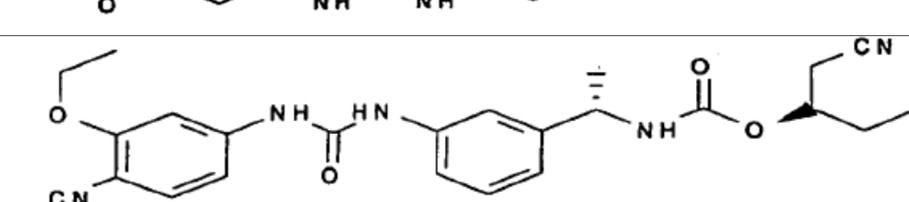


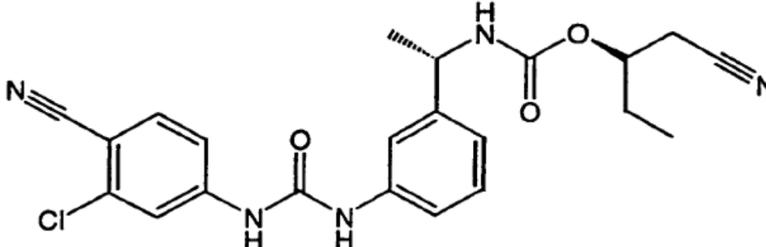
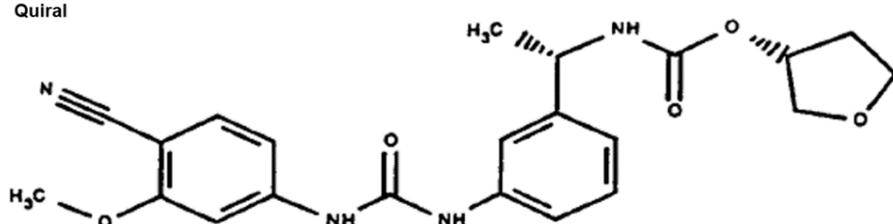
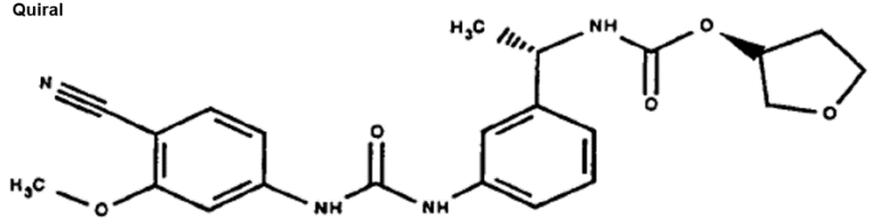
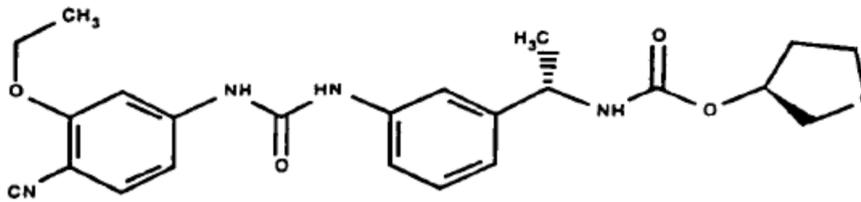
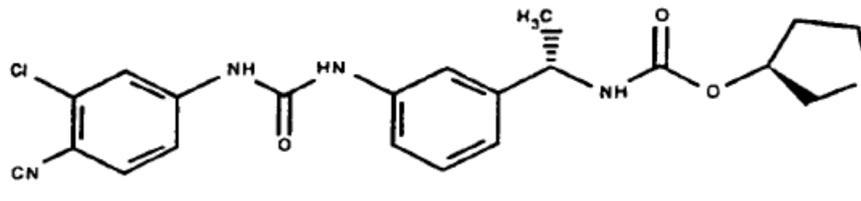
Los solicitantes han descubierto que la presencia de un grupo orientado (S) en R₉ da actividad inhibidora de IMPDH sorprendente e inesperadamente aumentada.

5 Según una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula IA se selecciona de cualquiera de los expuestos en la tabla 1, a continuación.

Tabla 1, compuestos

162	<p>Quiral</p>
163	
164	
166	<p>Quiral</p>
167	<p>Quiral</p>

168	Quiral 
169	Quiral 
170	Quiral 
176	Quiral 
180	Quiral 
181	Quiral 
182	

183	
184	<p>Quiral</p> 
185	<p>Quiral</p> 
186	
187	

En la tabla anterior, ciertos compuestos se muestran como sales. Se debe entender que el ámbito de los compuestos mostrados en cualquier entrada determinada en la tabla cubre todas las formas del compuesto representado, no solo la sal mostrada.

5 Cuando la estereoquímica no se indica específicamente, los compuestos de esta invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto se pueden producir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoisoméricas y diastereoisómeros individuales. Todas de tales formas isoméricas de estos compuestos están expresamente incluidas en la presente invención, a menos que se indique de otra manera. Cada carbono estereogénico puede ser de la configuración R o S.

15 Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solo las que producen la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen suficiente estabilidad para permitir la fabricación y mantenimiento de la integridad durante un periodo de tiempo suficiente para que sean útiles para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un mamífero o para su uso en aplicaciones de cromatografía de afinidad).

Típicamente, tales compuestos son estables a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

5 Como se usa en el presente documento, los compuestos de esta invención se definen para que incluyan derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un “derivado farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención. Derivados particularmente favorecidos son los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un mamífero (por ejemplo, permitiendo que un compuesto
10 administrado por vía oral se absorba más fácilmente a la sangre) o que aumentan la distribución del compuesto parental a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o sistema linfático) relativo a la especie parental.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales ácidas adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benceno sulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canfor sulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Las sales de bases
20 incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tal como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tal como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas, tal como sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos, tal como arginina o lisina.

25 Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con tales agentes como haluros de alquilo inferiores, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo o fenetilo. De esta manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

30 Los compuestos de esta invención se pueden sintetizar usando técnicas convencionales. Ventajosamente, estos compuestos se sintetizan de forma conveniente a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Más específicamente, los compuestos de esta invención se pueden sintetizar mediante los esquemas mostrados en los ejemplos 1 y 2.

35 Los compuestos de esta invención se pueden modificar añadiendo las funcionalidades apropiadas para aumentar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones se conocen en la técnica e incluyen las que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico determinado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la velocidad de excreción.

40 Los compuestos novedosos de la presente invención son excelentes ligandos para IMPDH. Según esto, estos compuestos pueden dirigirse a e inhibir la enzima IMPDH. La inhibición se puede medir por varios métodos incluyendo, por ejemplo, ensayos de HPLC de IMP deshidrogenasa (que miden la producción enzimática de XMP y NADH a partir de IMP y NAD) y ensayos espectrofotométricos de IMP deshidrogenasa (que miden la producción enzimática de NADH a partir de NAD). [Véase C. Montero et al., *Clinica Chimica Acta*, 238, pp. 169-178 (1995)].
45

Las composiciones de esta invención comprenden un compuesto de esta invención o una sal del mismo; un agente adicional seleccionado de un inmunosupresor, un agente anticanceroso, un agente antivírico, agente antiinflamatorio, agente antifúngico, antibiótico o un compuesto anti-hiperproliferación vascular; y cualquier soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de esta invención comprenden un compuesto de esta invención o una sal del mismo; y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal composición puede comprender opcionalmente un agente adicional seleccionado de un inmunosupresor, un agente anticanceroso, un agente antivírico, agente antiinflamatorio, agente antifúngico, antibiótico o un compuesto anti-hiperproliferación vascular. Preferiblemente, las composiciones de esta invención
50 son composiciones farmacéuticas.
55

El término “soporte o adyuvante farmacéuticamente aceptable” se refiere a un soporte o adyuvante que se puede administrar a un paciente, junto con un compuesto de esta invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y es no tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.
60

Los soportes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, por ejemplo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de α -tocoferol polietilenglicol 1000, surfactantes usados en formulaciones farmacéuticas tales como Tween u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas de suero, tal como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes
65

- tales como fosfato, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas glicéricas parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. También se pueden usar ventajosamente ciclodextrinas tales como α -, β - y γ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, para aumentar la administración de los compuestos de esta invención.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante inhalación por espray, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o través de un depósito implantado. Se prefiere la administración oral o la administración mediante inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. 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.
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según métodos conocidos en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites no volátiles, estériles, se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tal como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleaginosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga tales como los descritos en la farmacopea helvética, *Ph. Helv.*, o un alcohol similar, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. También se pueden usar otros tensioactivos comúnmente usados tales como los Tween o Span y/o otros agentes emulsionantes similares o potenciadores de biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables para los fines de formulación.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral en una forma farmacéutica oralmente aceptable incluyendo, tal como cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los soportes que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran suspensiones y/o emulsiones por vía oral, el principio activo se puede resuspender o disolver en una fase oleaginosa y combinar con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos edulcorantes y/o saborizantes y/o agentes colorantes.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por tanto, se disolverá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, manteca de cacao, cera de abeja o polietilenglicoles.
- La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para la aplicación por vía tópica a la piel, la composición farmacéutica se debe formular con una pomada adecuada que contenga los principios activos resuspendidos o disueltos en un soporte. Los soportes para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, por ejemplo, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De forma alternativa, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema adecuada que contenga el principio activo resuspendido o disuelto en un soporte con agentes emulsionantes adecuados. Los soportes adecuados incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden aplicar por vía tópica al aparato digestivo inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuado. También se incluyen en esta invención los parches transdérmicos por vía tópica.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan según métodos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Niveles de dosis de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal al día de los compuestos inhibidores de IMPDH descritos en el presente documento son útiles en una monoterapia y/o en terapia de combinación para la prevención y tratamiento de enfermedades mediadas por IMPDH. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 veces al día o alternativamente, como una infusión continua. Tal administración se puede usar como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales soporte para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 95% de compuesto activo (p/p). Preferiblemente, tales preparaciones contienen desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 80% de principio activo.

Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un inhibidor de IMPDH de esta invención y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el inhibidor de IMPDH como el agente adicional deben estar presentes a niveles de dosis de entre aproximadamente el 10 hasta el 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente el 10% hasta el 80% de la dosis normalmente administrada en una pauta de monoterapia. Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de una pauta de dosis múltiples, de los compuestos de esta invención. De forma alternativa, esos agentes pueden ser parte de una única forma farmacéutica, mezclados junto con los compuestos de esta invención en una única composición.

Según una forma de realización, las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden un agente inmunosupresor adicional. Los ejemplos de agentes de inmunosupresión adicionales incluyen, por ejemplo, ciclosporina A, FK506, rapamicina, leflunomida, desoxiespergualina, prednisona, azatioprina, micofenolato mofetilo, OKT3, ATAG, interferón y mizorribina.

Según una forma de realización alternativa, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden comprender además un agente anticanceroso. Los ejemplos de agentes anticancerosos incluyen, por ejemplo, cisplatino, actinomicina D, doxorubicina, vincristina, vinblastina, etopósido, amsacrina, mitoxantrona, tenipósido, taxol, colchicina, ciclosporina A, fenotiazinas, interferón y tioxanteres.

Según otra forma de realización alternativa, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden comprender además un agente antivírico. Los ejemplos de agentes antivíricos incluyen, por ejemplo, Cytovene, Ganciclovir, fosfonoformato trisódico, Ribavirin, d4T, ddl, AZT y aciclovir.

Según aún otra forma de realización alternativa, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden comprender además un agente antihiperproliferativo vascular. Los ejemplos de agentes antihiperproliferativos vasculares incluyen, por ejemplo, inhibidores de HMG Co-A reductasa tal como lovastatina, inhibidores de tromboxano A2 sintetasa, ácido eicosanpentanoico, ciprosteno, trapidil, inhibidores de ACE, heparina de bajo peso molecular, ácido micofenólico, rapamicina y benzofuran-2-carboxilato de 5-(3'-piridinilmetilo).

Tras la mejora del estado de un paciente, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si es necesario. Posteriormente, la dosis o frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir, como una función de los síntomas, a un nivel al que se retiene el estado mejorado cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado, el tratamiento debe cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.

Como apreciará el experto en la materia, se pueden requerir dosis menores o mayores de las enumeradas anteriormente. Las dosis y pautas de tratamiento específicas para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y curso de la enfermedad, la disposición del paciente a la enfermedad y el juicio del médico.

En una forma de realización alternativa, esta invención proporciona las composiciones y combinaciones farmacéuticas descritas anteriormente, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por IMPDH en un mamífero. Si la composición farmacéutica solo comprende el inhibidor de IMPDH de esta invención como el componente activo, se puede administrar además un agente seleccionado de un agente antiinflamatorio, un inmunosupresor, un agente anticanceroso, un agente antivírico o un compuesto antihiperproliferación vascular. Tal agente adicional se puede administrar al mamífero antes de, al mismo tiempo o después de la administración de la composición del inhibidor de IMPDH.

En una forma de realización preferida, estas composiciones son útiles en la supresión de una respuesta inmune en un mamífero. Tales composiciones, son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades, incluyendo rechazo a trasplantes (por ejemplo, de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (células de los islotes), médula ósea, córnea, intestino delgado y aloinjertos de piel y xenoinjertos de válvulas cardíacas), enfermedad del injerto contra el huésped, y enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes juvenil, asma, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), lupus, diabetes mellitus, miastenia grave, psoriasis, dermatitis, eccema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Behcet o Sjorgen (ojos/boca secos), anemia perniciosa o inmunohemolítica, insuficiencia adrenal idiopática, síndrome autoinmune poliglandular, glomerulonefritis, escleroderma, liquen plano, vitiligo (despigmentación de la piel), tiroiditis autoinmune, y alveolitis.

Estas composiciones comprenden un compuesto de esta invención y un adyuvante farmacéuticamente aceptable, que se va a administrar al mamífero. En una forma de realización preferida, la composición comprende un inmunosupresor adicional y un adyuvante farmacéuticamente aceptable que se va a administrar al mamífero.

De forma alternativa, una composición comprende un compuesto de esta invención; un agente inmunosupresor adicional y un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización preferida alternativa, estas composiciones son útiles para inhibir la replicación vírica en un mamífero. Tales composiciones son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades de virus de ADN y ARN causadas por infección, por ejemplo, por ortomixovirus (virus de la gripe de tipos A y B), paramixovirus (virus respiratorio sincitial (RSV), virus de la panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE)), sarampión y paragripal de tipo 3), herpesvirus (HSV-1, HSV-2, HHV-6, HHV-7, HHV-8, virus de Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (HCMV) y virus de la varicela zoster (VZV)), retrovirus (VIH-1, VIH-2, HTLV-1, HTLV-2), flavi- y pestivirus (virus de la fiebre amarilla (YFV), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la fiebre del dengue, virus de la diarrea vírica bovina (BVDV), virus hepatotrópicos (virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis D (VHD), virus de la hepatitis E (VHE), virus de la hepatitis G (VHG), virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (CCHF), bunyavirus (virus Punta Toro, Virus la fiebre del Valle del Rift (RVFV), y virus siciliano de flebotomos), virus Hantaan, virus Caraparu), virus del papiloma humano, virus de la encefalitis (virus de La Crosse), arnavirus (virus Junin y Tacaribe), reovirus, virus de la estomatitis vesicular, rinovirus, enterovirus (virus de la polio, virus coxsackie, virus de la encefalomiocarditis (EMC)), virus del afiebre de Lassa y togavirus (virus Sindbis y del bosque de Semliki) y poxvirus (virus de la vacuna), adenovirus, sarampión y rubeola.

Una composición que comprende un compuesto de esta invención y un adyuvante farmacéuticamente aceptable, se va a administrar al mamífero. En una forma de realización preferida, además una composición que comprende un agente antivírico adicional y un adyuvante farmacéuticamente aceptable se va a administrar al mamífero.

De forma alternativa, una composición que comprende un compuesto de esta invención; un agente antivírico adicional y un adyuvante farmacéuticamente aceptable se va a administrar al mamífero.

En otra forma de realización preferida alternativa, estas composiciones son útiles para inhibir la hiperproliferación vascular en un mamífero. Tales composiciones son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades, incluyendo restenosis, estenosis, arterosclerosis y otras enfermedades hiperproliferativas vasculares.

Una composición que comprende un compuesto de esta invención y un adyuvante farmacéuticamente aceptable, se va a administrar al mamífero. En una forma de realización preferida, además una composición que comprende un agente antihiperproliferativo vascular adicional y un adyuvante farmacéuticamente aceptable se va a administrar al mamífero.

De forma alternativa, una composición que comprende un compuesto de esta invención; un agente antihiperproliferativo vascular adicional y un adyuvante farmacéuticamente aceptable se va a administrar al mamífero.

En otra forma de realización preferida alternativa, estas composiciones son útiles para la inhibición de tumores y cáncer en un mamífero. Tales composiciones son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades, incluyendo tumores y neoplasias malignas, tales como linfoma, leucemia y otras formas de cáncer.

Una composición que comprende un compuesto de esta invención y un adyuvante farmacéuticamente aceptable, se va a administrar al mamífero. En una forma de realización preferida, además una composición que comprende un agente antitumoral o anticanceroso adicional y un adyuvante farmacéuticamente aceptable se va a administrar al mamífero.

De forma alternativa, una composición que comprende un compuesto de esta invención; un agente antitumoral o anticanceroso adicional y un adyuvante farmacéuticamente aceptable se va a administrar al mamífero.

En otra forma de realización preferida alternativa, estas composiciones son útiles en la inhibición de la inflamación y enfermedades inflamatorias en un mamífero. Tales composiciones son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades, incluyendo artrosis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma y síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

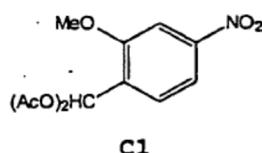
Una composición que comprende un compuesto de esta invención y un adyuvante farmacéuticamente aceptable, se va a administrar al mamífero. En una forma de realización preferida, además una composición que comprende un agente antiinflamatorio adicional y un adyuvante farmacéuticamente aceptable se va a administrar al mamífero.

Para que esta invención se entienda más completamente, se muestran los siguientes ejemplos.

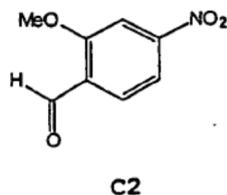
Ejemplo de referencia 1

Síntesis del compuesto 41

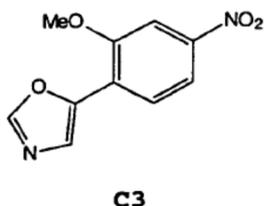
A. Síntesis de C4



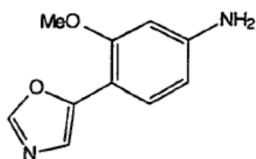
A una solución de ácido acético glacial (46 ml), anhídrido acético (46 ml, 485 mmoles) y 2-metil-5-nitroanisol (10,0 g, 60 mmoles) a 0°C se añadió H₂SO₄ concentrado (6,9 ml) gota a gota. Tras completar la adición, se añadió CrO₃ (8,08 g, 80,8 mmoles) en porciones durante 60 minutos. Después de 15 minutos adicionales de agitación a 0°C, la mezcla de reacción se echó sobre hielo y el precipitado resultante se aisló mediante filtración, enjuagándose con H₂O fría. La purificación mediante cromatografía rápida, eluyendo con un gradiente de EtOAc 15-50% en hexanos, proporcionó 8,14 g (24%, 51% basado en el material de partida recuperado) de **C1** como un sólido blanco. La RMN de ¹H fue consistente con la de la estructura deseada.



Una suspensión agitada de **C1** (81,94 g, 307 mmoles) en dioxano (100 ml) se trató con HCl concentrado (20 ml) y se calentó a reflujo durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, el producto **C2** precipitó como un cristalino amarillo claro en un rendimiento de 40,65 g (73,1%). El filtrado se concentró a un volumen de aproximadamente 80 ml y se produjo una segunda cosecha de cristales de producto de la solución mediante la adición de hexanos, dando 8,91 g (16,0%). Ambos lotes eran idénticos mediante RMN de ¹H y análisis de TLC y eran consistentes con la del material deseado. El rendimiento total de **C2** fue 49,56 g (89,1%).

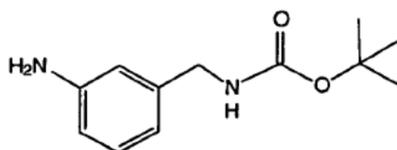


Se disolvió una solución de **C2** (456 mg, 2,51 mmoles), isocianuro de tosilmetil (490 mg, 2,51 mmoles) y K₂CO₃ (347 mg, 2,51 mmoles) en metanol y se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de producto se concentró después al vacío, se volvió a disolver en CH₂Cl₂, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y de nuevo se concentró al vacío. Se obtuvo el producto purificado **C3** mediante recrystalización (Et₂O/hexanos) para dar 375 mg (68%). La RMN de ¹H fue consistente con la de la estructura deseada.

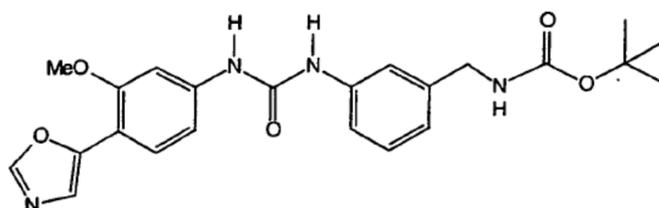
**C4**

Una solución de **C3** (4,214 g, 19,1 mmoles) en EtOAc (150 ml) se trató con Pd/C al 10% (1,05 g, 25% en peso de **C3**) y se sometió a 40 psi de H₂ (g) (aparato de hidrogenación de Parr) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y concentró al vacío. Se obtuvo el producto puro **C4** mediante cromatografía rápida, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos 30-40%, en un rendimiento de 3,4 g (93%). La RMN de ¹H fue consistente con la de la estructura deseada.

B. Síntesis del compuesto I113

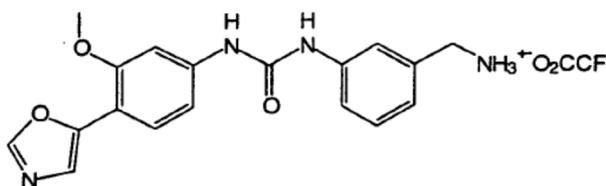
**E1**

Una solución de 3-aminobencilamina (826 mg, 6,87 mmoles) y trietilamina (2,39 ml, 17,18 mmoles) se trató con dicarbonato de di-*t*-butilo (1,50 g, 6,87 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó después con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ (ac.), agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Se obtuvo **E1** puro mediante cromatografía rápida, eluyendo con EtOAc al 25% en hexanos en un rendimiento de 200 mg (46%). La RMN de ¹H fue consistente con la de la estructura deseada.

**(I113)**

Se combinaron una solución de **C4** (150 mg, 0,789 mmoles) y 1,1-dicarbonilimidazol (160 mg, 0,986 mmoles) en THF (5 ml) y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se observó la precipitación de imidazol. A esto se añadió entonces **E1** (351 mg, 1,58 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (97 mg, 0,789 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche, lo que produjo una solución homogénea. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con KHSO₄ (ac.), agua, y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. Se obtuvo **I113** puro mediante cromatografía rápida, eluyendo con un gradiente de acetona en hexanos 20-30-35% en un rendimiento de 164 mg (47%). ¹H RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8,90 (s), 8,75 (s), 8,38 (s), 7,60 (d), 7,51 (s), 7,3-7,46 (m), 7,21-7,27 (t), 7,05 (dd), 6,87 (d), 4,12 (d), 3,93 (s), 1,44 (s). R_f 0,21 (MeOH/CH₂Cl₂ al 5%).

C. Síntesis del compuesto I168

**(I168)**

Una suspensión de **I113** (250 mg, 5,76 mmoles) en CH_2Cl_2 (1 ml) se trató gota a gota a temperatura ambiente con varios equivalentes de ácido trifluoroacético y se agitó durante 90 minutos. La solución resultante se separó al vacío y se tituló con CH_2Cl_2 y metanol. Se aisló el producto puro **I168** mediante filtración en un rendimiento de 258 mg (99%). La RMN de ^1H fue consistente con la del producto deseado.

D. Síntesis del compuesto 41

A una solución a temperatura ambiente de 1-metoxi-2-propanol (75 mg, 832 μmoles) en THF (1,0 ml) se añadió 1,1'-carbonildimidazol sólido (121 mg, 749 μmoles) de una vez. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se trató secuencialmente con TEA (174 μl , 1,25 mmoles), compuesto **I168** sólido (376 mg, 832 μmoles) y DMF (1,0 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante un día, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró al vacío. El producto crudo se purificó después mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 97,5/1,5 CH_2Cl_2). El producto cromatografiado se trituró después con una mezcla 9/1 de éter etílico/acetato de etilo para dar el compuesto **41** (65 mg, rendimiento del 56%) como un sólido blanco, en polvo.

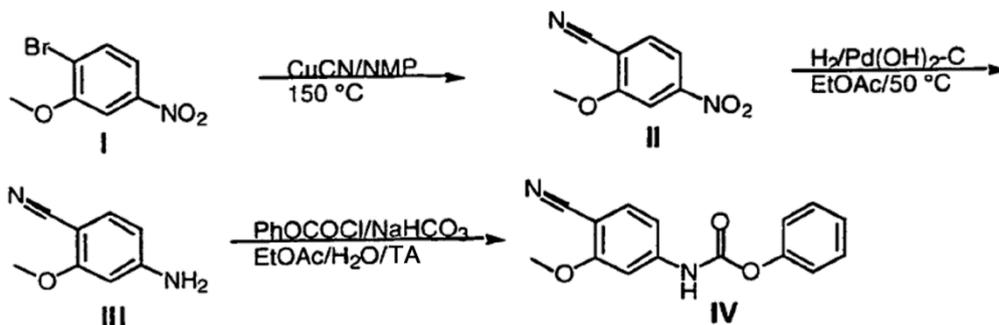
^1H RMN (500 MHz, acetona- d_6): 8,34 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,65 (dd, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,25 (dd, 1H); 7,10 (dd, 1H); 6,97 (d, 1H); 6,68 (m, 1H); 4,92 (m, 1H); 4,32 (d, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,43 (dd, 1H); 3,33 (dd, 1H); 3,31 (s, 3H); 1,18 (d, 3H).

Se pueden preparar otros compuestos de esta invención de una manera similar sustituyendo el alcohol apropiado por 1-metoxi-2-propanol [es decir, $\text{HO-CH}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$] en el paso C.

Ejemplo 2

Preparación del compuesto 169

A. Preparación del intermedio de acoplamiento hacia la izquierda (R_{10} = ciano)



Se combinó cianuro de cobre (I) (7,2 g, 80,8 mmoles) con 2-bromo-5-nitroanisol (**I**) (15 g, 64,6 mmoles) en NMP (70 ml) y se calentó a 150°C durante la noche en una atmósfera de N_2 . La mezcla se trató con Celite, se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con EtOAc y NaOH 1,0 N y se dejó agitar durante 15 minutos. La mezcla heterogénea se filtró a través de un lecho de Celite con EtOAc, las fases se separaron, y la fase acuosa se lavó 3 veces con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con NaOH 1,0 N, agua y salmuera, después se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron al vacío. El producto crudo se disolvió en CH_2Cl_2 , se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice para eliminar los sólidos e impurezas más coloreadas, después se concentró al vacío para dar **II** (10,41 g, 90%) como un sólido pardusco-naranja.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 7,90 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 4,07 (s, 3H).

A una solución a temperatura ambiente de **II** (7,2 g, 40,4 mmoles) en EtOAc-EtOH (220-15 ml) se añadió Pd/C al 10% (1,8 g) lo que produjo una mezcla negra heterogénea. La reacción se colocó bajo 1 atmósfera (globo) de H_2 , se calentó a 50°C y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el catalizador se eliminó a través de filtración, y el filtrado se concentró al vacío para dar **III** (5,56 g, 93%) como un sólido cristalino.

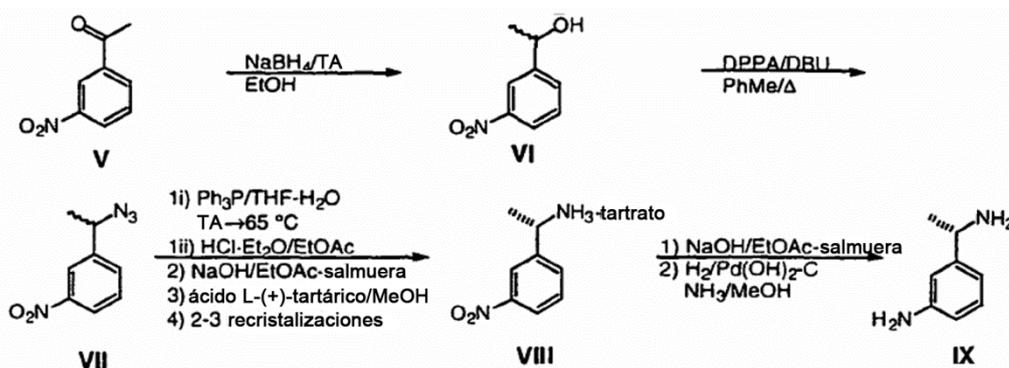
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 7,29 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,17 (s, 1H); 4,20 (s ancho, 2H); 3,85 (s, 3H).

A una mezcla bifásica a temperatura ambiente de clorofornato de fenilo (1,6 ml, 12,82 mmoles) en EtOAc (20 ml) y NaHCO_3 saturado (~1M, 16 ml) se añadió **III** (950 mg, 6,41 mmoles) como una solución en EtOAc (10 ml) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla heterogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró a través de un lecho de gel de sílice con EtOAc y se concentró al vacío para dar un aceite espeso. El aceite resultante se diluyó

en tolueno (30 ml) y se trató con hexanos (30 ml) lo que produjo un precipitado espeso. Esta mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavaron los sólidos con tolueno:hexanos 1:1, después con hexanos solo, y se secó a un peso constante a alto vacío para dar **IV** (1,65 g, 96%) como un polvo blanco.

5 ^1H RNM (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$); 10,76 (s, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,26 (m, 3H); 7,15 (d, 1H); 3,85 (s, 3H).

B. Preparación del intermedio de acoplamiento hacia el lado derecho ($\text{R}_9 = \text{S-metilo}$)



10 A una solución a temperatura ambiente de **V** (200 g, 1,21 moles) en EtOH (2 l) se añadió NaBH_4 (50,3 g, 1,33 moles) en porciones durante 30 minutos, sin permitir que la temperatura interna subiera a más de 40°C . La reacción se dejó agitar durante 4 horas. A continuación se extinguió con agua (~ 100 ml), se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con agua, una vez con NaHCO_3 saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar **VI** (191,7 g, 95%) como un polvo amarillento.

15 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,21 (s, 1H); 8,09 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,49 (dd, 1H); 5,01 (dd, 1H); 2,45 (s, 1H); 1,52 (d, 3H).

20 A una solución a temperatura ambiente de **VI** (181 g, 1,08 moles) se añadió DPPA (250 ml, 1,16 moles) a una velocidad lo suficientemente lenta para mantener la temperatura de reacción por debajo de 45°C . Una vez que se completó la adición de DPPA, la mezcla se trató con DBU (177 ml, 1,18 moles) a una velocidad lo suficientemente lenta para mantener la temperatura de reacción por debajo de 45°C . Tras completar la adición, la reacción se calentó a 60°C y se mantuvo a esa temperatura durante la noche. La mezcla bifásica resultante se enfrió a temperatura ambiente, se lavó secuencialmente con agua, después con HCl 0,5 M. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo-verde que no se purificó más.

25 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,21 (s, 1H); 8,18 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,56 (q, 1H); 4,76 (dd, 1H); 1,59 (d, 3H).

30 A una solución a temperatura ambiente de **VII** (8,17 g, 42,51 mmoles) en THF-agua (80 ml-10 ml) se añadió Ph_3P (12,3 g, 46,76 mmoles) como una solución en THF (20 ml) durante un periodo de 10 minutos. El desprendimiento de nitrógeno fue inmediato y constante a lo largo de la adición. La reacción se calentó después a 65°C durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla cruda se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró. El filtrado resultante se trató con 1 N HCl/ Et_2O a temperatura ambiente durante un periodo 10 minutos lo que produjo la formación de un precipitado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se filtró. Los sólidos se lavaron con Et_2O para dar un polvo amarillo. La sal de clorhidrato de amina cruda se resuspendió en salmuera/EtOAc, y se trató con NaOH 10 N (5 ml, 50 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que todos los sólidos se disolvieron. Las fases se separaron, la fase acuosa se lavó con EtOAc dos veces, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La amina cruda se diluyó en MeOH (50 ml) y se añadió a una solución a reflujo de ácido L-(+)-tartárico (5,33 g, 35,33 mmoles) en MeOH (450 ml). Se formó un precipitado inmediatamente y después se disolvió en la mezcla de MeOH tras reflujo durante 15 minutos. La temperatura interna se bajó a 50°C y mantuvo allí durante la noche. La temperatura interna se bajó después a 30°C y mantuvo durante otras 24 horas seguido por otras 24 horas a temperatura ambiente. Los cristales resultantes (agujas) se filtraron, se lavaron con MeOH y Et_2O y se descartó el licor madre. Los cristales resultantes se disolvieron en 200 ml de MeOH a reflujo, se enfrió lentamente como se ha descrito anteriormente, se filtró y se lavó con MeOH, después con Et_2O para dar la primera cosecha de **VIII** (2,21 g, 20%) como un sólido blanco. El licor madre se concentró al vacío, los sólidos se disolvieron en 50 ml de MeOH a reflujo, se enfrió como antes, se filtró y lavó con MeOH y Et_2O para dar una segunda cosecha de **VIII** (1,50 g, 13%) como un sólido blanco. Se determinó que la pureza óptica se determinó en el carbamato de fenilo correspondiente de cada cosecha era $>97\%$ ee.

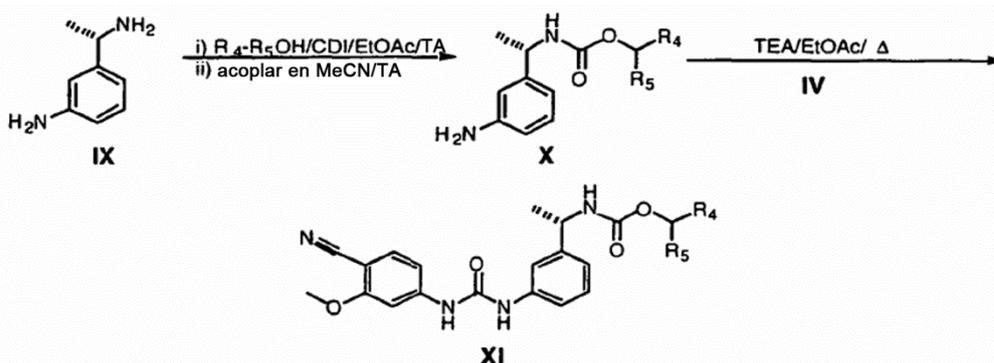
Se determinaron los excesos enantioméricos usando una columna Chiracel OD (0,46 cm x 25 cm) hecha por Daicel Chemical Industries y comprada de Chiral Technologies. La fase móvil empleada fue una mezcla hexano:IPA 70:30 en una carrera isocrática hasta 65 minutos a 0,8 ml/min de velocidad de flujo usando una inyección de 3-4 µl de una solución 1-2 mg/ml de carbamato de fenilo disuelto en la mezcla hexano:IPA anteriormente mencionada. El enantiómero S-metilo deseado eluye primero a ~47,2 minutos mientras que el enantiómero R-metilo no deseado sale a ~51,7 minutos mientras se controla a 214, 254, 280 nm de longitud de onda.

Todas las muestras se corrieron en un HPLC Serie 1050 de Hewlett Packard con un detector de haz de diodo.

A una suspensión heterogénea de **VIII** (1,11 g, 3,51 mmoles) en EtOAc (20 ml) y salmuera (20 ml) se añadió NaOH 10 N (0,77 ml, 7,72 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que todas las sales se disolvieron. A continuación, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La nitrobencilamina cruda se diluyó con NH₃-MeOH 7 M (20 ml), se añadió Pd(OH)₂-C al 20% y se colocó a 45 psi de H₂ durante 5 horas. La mezcla resultante se filtró después para eliminar el catalizador, se concentró al vacío, se azeotropó una vez con CH₂Cl₂, después se colocó a alto vacío para dar **IX** (455 mg, 95%) como un sólido blanco cerúleo.

¹H RMN (500 MHz, dmsó-d₆): 6,91 (dd, 1H); 6,56 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,38 (d, 1H); 4,90 (s ancho, 2H); 3,82 (q, 1H); 3,31 (s ancho, 2H); 1,18 (d, 3H).

C. Preparación del compuesto 169



A una solución a temperatura ambiente de 3-(R)-hidroxipentanitrilo (212 mg, 2,14 mmoles) se añadió CDI (521 mg, 3,21 mmoles) de una vez. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se trató con gel de sílice sólido. La mezcla heterogénea se agitó vigorosamente durante 10 minutos, se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con EtOAc:IPA 4:1, se concentró al vacío, se azeotropó dos veces con MeCN, después se combinó con **IX** (350 mg, 2,57 mmoles) en MeCN (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía rápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc 1/2?1/3?0/1 EtOAc/IPA 4/1) para dar **X** (472 mg, 84%) como un aceite espeso transparente.

¹H RMN (500 MHz, dmsó-d₆): 7,73 (d, 1H); 6,94 (dd, 1H); 6,51 (s, 1H); 6,47 (d, 1H); 6,38 (d, 1H); 4,98 (s ancho, 2H); 4,67 (m, 1H); 4,49 (m, 1H); 2,82 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,27 (d, 3H); 0,89 (dd, 3H).

A una solución a temperatura ambiente de **X** (470 mg, 1,80 mmoles) en EtOAc (5 ml) se añadió **IV** (440 mg, 1,63 mmoles) y TEA (0,23 ml, 1,63 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó a esa temperatura durante 6 horas. La mezcla cruda resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera/HCl 1 N, seguido por salmuera sola, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía rápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc 1/1?1/2?1/3?1/4?0/1 EtOAc/IPA 4/1) para dar **169** (740 mg, 100%) como un sólido espumoso blanco.

¹H RMN (500 MHz, dmsó-d₆): 9,21 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,23 (dd, 1H); 7,01 (d, 1H); 6,92 (d, 1H); 4,69 (m, 1H); 4,63 (m, 1H); 3,89 (s, 3H); 2,82 (m, 2H); 2,62 (m, 2H); 1,31 (d, 3H); 0,90 (t, 3H)

Ejemplo 3

Ensayo de inhibición de la actividad de IMPDH

5 Se ensayó la actividad de IMP deshidrogenasa según una adaptación del método descrito primero por Magasanik. [B. Magasanik et al., *J. Biol. Chem.*, 226, p. 339 (1957), cuya divulgación se incorpora en el presente documento mediante referencia]. La actividad enzimática se midió espectrofotométricamente, siguiendo el aumento en la absorbancia a 340 nm debido a la formación de NADH (ϵ_{340} es $6220 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). La mezcla de reacción contenía fosfato de potasio 0,1 M 8,0, EDTA 0,5 mM, DTT 2 mM, IMP 200 μM y enzima (IMPDH humana de tipo II) a una concentración de 15 a 50 nM. Esta solución se incubaba a 37°C durante 10 minutos. La reacción se inicia añadiendo NAD a una concentración final de 200 μM y la velocidad inicial se mide siguiendo el aumento lineal en la absorbancia a 340 nm durante 10 minutos. Para su lectura en un espectrofotómetro estándar (longitud de paso 1 cm) el volumen final en la cubeta es 1,0 ml. El ensayo también se ha adaptado a un formato de placa de microtitulación de 96 pocillos; en este caso la concentración de todos los reactivos permanece igual y el volumen final se disminuye a 200 μl .

15 Para el análisis de los inhibidores, el compuesto en cuestión se disuelve en DMSO a una concentración final de 20 mM y se añade al mezcla de ensayo inicial para una preincubación con la enzima en un volumen final del 2-5% (v/v). La reacción se inicia mediante la adición de NAD, y las velocidades iniciales se miden como antes. Las determinaciones de K_i se hacen midiendo las velocidades iniciales en presencia de cantidades variables de inhibidor y ajustando los datos usando las ecuaciones de enlace fuerte de Henderson (Henderson, P. J. F. (1972) *Biochem. J.* 127, 321].

20 Estos resultados se muestran en la tabla 2. La categoría "A" indica una K_i de 10 nM o menos, la categoría "B" indica una K_i de más de 10 y menos de 50 nM, la categoría "C" indica una K_i de 50 nM o mayor, "ND" indica que la actividad inhibitoria no se determinó.

Tabla 2. Actividad inhibitoria de IMPDH

Compuesto	K_i (nM)						
1	A	48	A	95	A	142	B
2	A	49	A	96	B	143	ND
3	A	50	A	97	B	144	ND
4	A	51	A	98	B	145	ND
5	A	52	A	99	B	146	ND
6	A	53	A	100	B	147	ND
7	A	54	A	101	A	148	ND
8	A	55	A	102	A	149	ND
9	A	56	A	103	C	150	ND
10	A	57	A	104	B	151	ND
11	A	58	A	105	A	152	ND
12	A	59	A	106	C	153	ND
13	A	60	A	107	C	154	ND
14	A	61	A	108	C	155	ND
15	A	62	A	109	C	156	ND
16	A	63	A	110	C	157	B
17	A	64	ND	111	C	158	B
18	A	65	A	112	C	159	A
19	A	66	A	113	C	160	C
20	A	67	A	114	C	161	A
21	A	68	A	115	C	162	B
22	A	69	A	116	C	163	B
23	A	70	A	117	C	164	B
24	A	71	A	118	C	165	C
25	A	72	A	119	C	166	C
26	A	73	A	120	C	167	C
27	A	74	A	121	ND	168	B
28	A	75	A	122	C	169	A
29	A	76	A	123	C	170	A
30	A	77	A	124	C	171	C
31	B	78	A	125	C	172	C
32	A	79	A	126	C	172	C
33	A	80	A	127	C	173	C
34	A	81	B	128	C	174	C
35	A	82	C	129	C	175	C
36	A	83	B	130	C	176	C
37	A	84	B	131	C	177	C
38	A	85	C	132	C	178	C
39	A	86	B	133	B	179	C

40	A	87	A	134	B	180	B	*
41	A	88	A	135	C	181	A	*
42	A	89	A	136	C	182	C	*
43	A	90	A	137	C	183	B	*
44	A	91	A	138	A	184	B	*
45	A	92	A	139	C	185	B	*
46	A	93	B	140	C	186	C	*
47	A	94	A	141	B	187	B	*

* compuestos de la invención.

Otros compuestos de esta invención también tendrán actividad inhibidora de IMPDH.

5 **Ejemplo 4**

Ensayos celulares

A. Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica (PBMC)

10 Se sacó sangre venosa humana de voluntarios sanos normales usando heparina como anticoagulante. Las PBMC se aislaron de la sangre mediante centrifugación en un gradiente de Ficoll-paque o tubos CPT (Becton-Dickinson) usando condiciones estándar. Las PBMC se recogieron, lavaron y resuspendieron en RPMI completo, se contaron y diluyeron a 1×10^6 células/ml.

B. Ensayos de proliferación de PBMC y esplenocitos

15 Se añadieron 5×10^4 células (para células T de PBMC humanas) o 1×10^5 células (para células B de PBMC humanas) por pocillo de una placa de 96 pocillos. Para los ensayos de células T, se añadió fitohemaglutinina (PHA) a una concentración final de 10-20 $\mu\text{g/ml}$ por pocillo por célula. Para los ensayos de células B, se añadió proteína A de *Staphylococcus* (SPAS) a una concentración final de 2 $\mu\text{g/ml}$ por pocillo.

20 Se hicieron diluciones en serie de 4 veces de las soluciones madre de los inhibidores en RPMI completo y se añadieron a las células de modo que la concentración final de los compuestos variaba desde 20 μM a 20 nM, mientras que se mantuvo el DMSO a una concentración final del 0,1%. A continuación, las células se incubaron durante 3 días. Todas las muestras se probaron en triplicado. Se añadió timidina tritiada (0,4 $\mu\text{Ci/pocillo}$) durante las últimas 24 horas del ensayo. Las células se recogieron en filtros Betaplate y se contaron en un contador de centelleo. Se calcularon las concentraciones de los compuestos requeridas para inhibir la proliferación de las células en un 50% (valores de CI_{50}) usando el paquete de software informático SoftMac Pro™ (Molecular Devices).

25 Los resultados de estos ensayos se muestran en la tabla 3. La categoría "A" indica una CI_{50} de 100 nM o menos, la categoría "B" indica una CI_{50} de más 100 y menos de 1000 nM, la categoría "C" indica una CI_{50} de 1000 nM o más, "ND" indica que la actividad inhibidora no se determinó en el ensayo celular indicado.

35 Tabla 3. Actividad celular

Cpto.	Céls. T (CI50)	Céls. B (CI50)	Cpto.	Céls. T (CI50)	Céls. B (CI50)	Cpto.	Céls. T (CI50)	Céls. B (CI50)	Cpto.	Céls. T (CI50)	Céls. B (CI50)
1	B	A	48	B	B	95	ND	ND	143	ND	ND
2	B	B	49	B	B	96	ND	ND	144	ND	ND
3	B	B	50	C	C	97	ND	ND	145	ND	ND
4	C	C	51	B	B	98	A	A	146	ND	ND
5	C	C	52	C	C	99	B	B	147	ND	ND
6	B	B	53	ND	ND	100	B	B	148	ND	ND
7	B	B	54	ND	ND	101	A	A	149	ND	ND
8	B	B	55	ND	ND	102	B	B	150	ND	ND
9	B	B	56	ND	B	103	B	A	151	ND	ND
10	B	C	57	B	B	104	A	A	152	ND	ND
11	C	B	58	B	B	105	B	B	153	ND	ND
12	B	B	59	C	B	106	A	A	154	ND	ND
13	B	B	60	B	B	107	B	B	155	ND	ND
14	C	B	61	B	B	108	B	A	156	ND	ND
15	B	B	62	B	B	109	B	B	157	A	A
16	C	C	63	B	B	110	B	A	158	C	B
17	C	C	64	ND	ND	111	B	B	159	B	B
18	C	C	65	B	B	112	C	C	160	ND	ND

ES 2 405 316 T3

19	B	B	66	C	C	113	C	C	161	ND	ND	
20	B	B	67	B	B	114	C	C	162	B	B	*
21	B	C	68	B	B	115	C	C	163	A	A	
22	B	B	69	B	B	116	C	C	164	B	B	*
23	A	A	70	C	C	117	C	C	165	ND	ND	
24	C	C	71	C	C	118	B	B	166	B	B	
25	B	B	72	B	B	119	B	B	167	ND	ND	
26	A	A	73	C	C	120	C	C	168	B	B	*
27	A	A	74	C	C	121	ND	ND	169	A	A	*
28	B	B	75	B	B	122	C	C	170	B	B	*
29	A	A	76	A	A	123	C	C	171	B	A	
30	C	B	77	B	B	125	B	B	172	C	C	
31	ND	ND	78	B	B	126	C	C	173	C	B	
32	B	A	79	B	B	127	C	C	174	C	B	
33	B	B	80	B	A	128	B	B	175	C	C	
34	C	B	81	B	B	129	B	B	176	C	C	*
35	B	B	82	B	B	130	B	C	177	ND	ND	
36	C	C	83	B	B	131	B	B	178	ND	ND	
37	B	B	84	B	B	132	B	B	179	C	C	
38	B	B	85	ND	ND	133	ND	ND	180	B	C	*
39	B	B	86	C	C	134	B	B	181	A	A	
40	C	B	87	A	A	135	ND	ND	182	C	B	*
41	B	B	88	B	B	136	ND	ND	183	B	B	
42	B	B	89	A	A	137	ND	ND	184	B	B	*
43	B	B	90	B	B	138	B	B	185	B	A	*
44	B	B	91	C	C	139	ND	ND	186	ND	ND	*
45	B	B	92	B	B	140	ND	ND	187	B	A	*
46	B	B	93	ND	ND	141	ND	ND				
47	B	B	94	ND	ND	142	ND	ND				

* compuestos de la invención

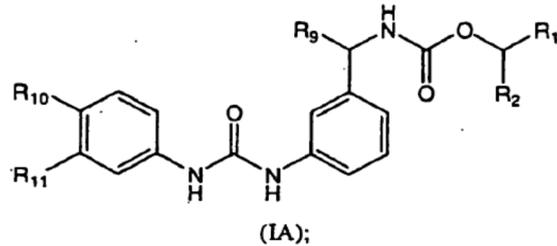
Ejemplo 5

5 Ensayos antivíricos

La eficacia antivírica de los compuestos se puede evaluar en varios ensayos *in vitro* e *in vivo*. Por ejemplo, se pueden probar los compuestos en un ensayo de replicación vírica *in vitro*. Los ensayos *in vitro* pueden emplear células enteras o componentes celulares aislados. Los ensayos *in vivo* incluyen modelos animales para enfermedades víricas. Los ejemplos de tales modelos animales incluyen, pero no están limitados a, modelos de roedores para infección por VHB o VHC, el modelo de marmotas para la infección por VHB y el modelo de chimpancé para la infección por VHC.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IA):



5

en donde:

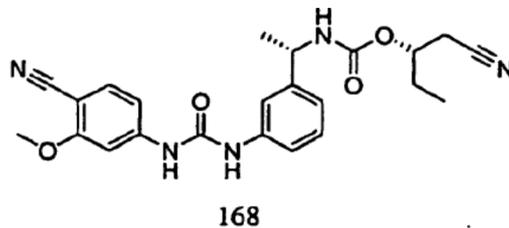
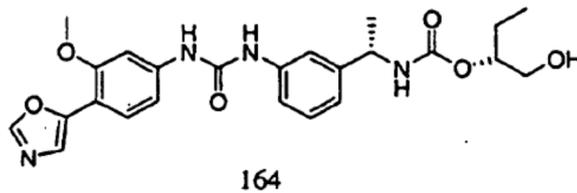
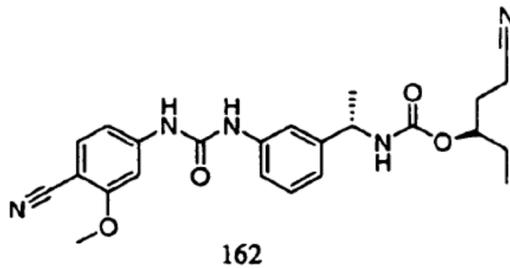
uno de R₁ o R₂ se selecciona de hidrógeno, etilo o fenilo; y el otro de R₁ o R₂ se selecciona de -CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN o -CH₂N(CH₂CH₃)₂, o R₁ y R₂ se toman juntos para formar un anillo 3-tetrahidrofuranilo; R₉ se selecciona de (S)-metilo, (S)-etilo o (S)-hidroximetilo;

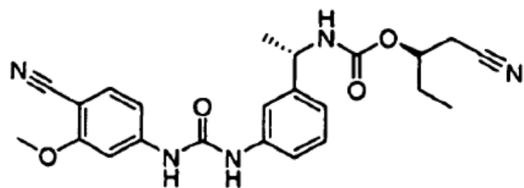
10

R₁₀ se selecciona de -C≡N o 5-oxazolilo; y

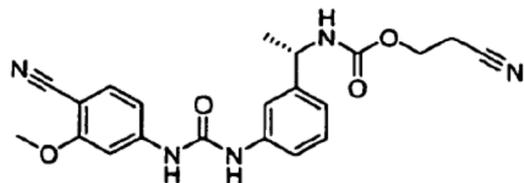
R₁₁ se selecciona de halo, -O-alkilo lineal de (C₁-C₃), u -O-alkenilo o alquinilo lineal de (C₂-C₃).

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R₉ es (S)-metilo.
- 15 3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R₁₁ se selecciona de O-metilo, O-etilo u O-isopropilo.
4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de:

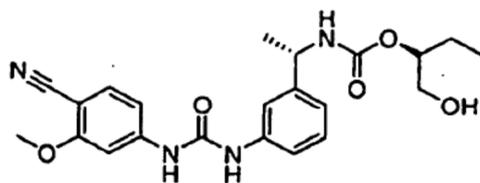




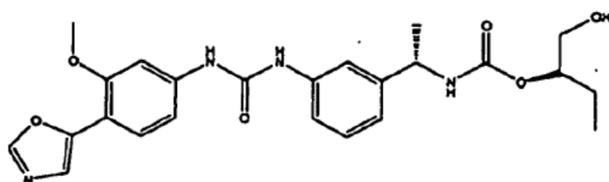
169



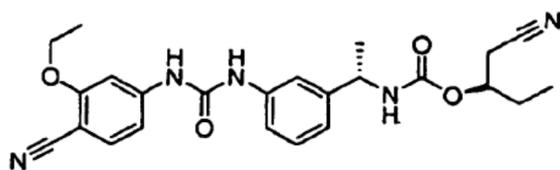
170



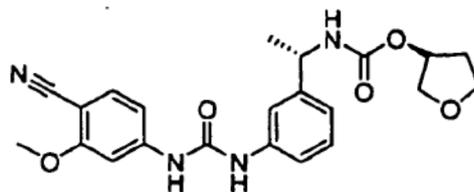
176



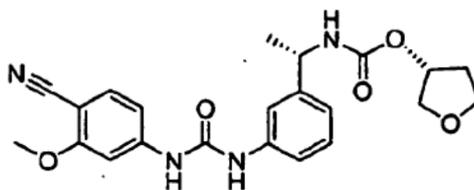
180



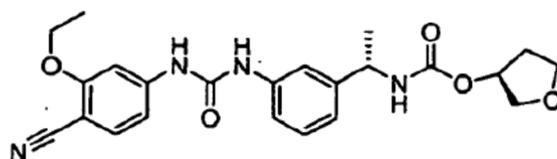
182



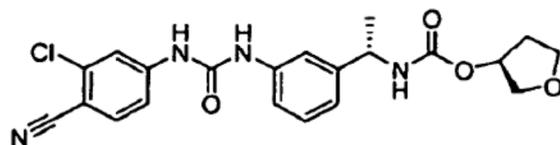
184



185



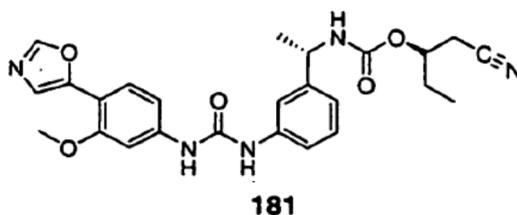
186



187

5. El compuesto según la reivindicación 4, en donde dicho compuesto es el compuesto 169.
- 5 6. Una composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. La composición según la reivindicación 6, que comprende además un agente adicional seleccionado de un inmunosupresor, un agente anticanceroso, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un antibiótico o un compuesto antihiperproliferación vascular.
- 10 8. Una composición según la reivindicación 6 o 7 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediada por IMPDH en un mamífero, en donde tal enfermedad o afección se selecciona de:
 - 15 rechazo a trasplantes; enfermedad del injerto contra el huésped; enfermedades autoinmunes; esclerosis múltiple; diabetes mellitus; asma; artrosis; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades inflamatorias; cáncer; enfermedades víricas; enfermedades vasculares; infecciones fúngicas; infecciones bacterianas; rechazos a trasplantes de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (células de los islotes), médula ósea, córnea e intestino delgado; aloinjertos de piel; xenoinjertos de válvulas cardíacas; artritis reumatoide; diabetes juvenil; asma; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; lupus; miastenia grave; psoriasis; dermatitis; eccema; seborrea; inflamación pulmonar; uveítis ocular; hepatitis; enfermedad de Grave; tiroiditis de Hashimoto; síndrome de Behcet o Sjorgen; anemia perniciosa o inmunohemolítica; insuficiencia adrenal idiopática; síndrome autoinmune poliglandular; glomerulonefritis; escleroderma; liquen plano; vitiligo; tiroiditis autoinmune; alveolitis; pancreatitis aguda; pancreatitis crónica; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; tumores cancerosos; tumores sólidos; linfomas; leucemia; restenosis; estenosis; aterosclerosis; enfermedades por virus de ADN; enfermedades retrovíricas; y herpes.
 - 20
 - 25

9. Composición según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad o afección mediada por IMPDH se selecciona de rechazo a trasplantes, enfermedad del injerto contra el huésped o una enfermedad autoinmune.
- 5 10. Composición según la reivindicación 8, en donde dicha composición farmacéutica comprende además un inmunosupresor adicional en una forma farmacéutica separada o como parte de dicha composición.
11. Composición según la reivindicación 6 o 7 para su uso en la inhibición de la replicación vírica en un mamífero.
- 10 12. Composición según la reivindicación 11, en donde dicho mamífero padece una infección vírica causada por un virus seleccionado de ortomixovirus, paramixovirus, herpesvirus, retrovirus, flavivirus, pestivirus, virus hepatotrópicos, bunyavirus, virus Hantaan, virus Caraparú, virus del papiloma humano, virus de la encefalitis, arenavirus, reovirus, virus de la estomatitis vesicular, rinovirus, enterovirus, virus de la fiebre de Lassa, togavirus, poxvirus, adenovirus, sarampión o rubeola.
- 15 13. Composición según la reivindicación 11, en donde dicha composición farmacéutica comprende además un agente antivírico adicional en una forma farmacéutica separada o como parte de dicha composición.
14. Una composición según la reivindicación 6 o 7 para su uso en la inhibición de la hiperproliferación celular vascular en un mamífero.
- 20 15. Composición según la reivindicación 14, en donde dicha composición farmacéutica es útil para el tratamiento o prevención de restenosis, estenosis, arterosclerosis u otra enfermedad hiperproliferativa vascular.
- 25 16. Composición según la reivindicación 14, en donde dicha composición farmacéutica comprenden además un agente antihiperproliferativo vascular adicional en una forma farmacéutica separada o como parte de dicha composición.
17. Una composición según la reivindicación 6 o 7 para su uso en la inhibición de tumores y cáncer en un mamífero.
- 30 18. Composición según la reivindicación 17, en donde dicha composición farmacéutica es útil para el tratamiento o prevención de linfoma, leucemia y otras formas de cáncer.
- 35 19. Composición según la reivindicación 18, en donde dicha composición farmacéutica comprende además un agente antitumoral o anticanceroso adicional en una forma farmacéutica separada o como parte de dicha composición.
20. Una composición según la reivindicación 6 o 7 para su uso en la inhibición de la inflamación o una enfermedad inflamatoria en un mamífero.
- 40 21. Composición según la reivindicación 20, en donde dicha composición farmacéutica es útil para el tratamiento o prevención de artrosis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma o síndrome de dificultad respiratoria del adulto.
- 45 22. Composición según la reivindicación 21, en donde dicha composición farmacéutica comprende además un agente antiinflamatorio adicional en una forma farmacéutica separada o como parte de dicha composición.
23. Un compuesto de fórmula 181:



- 50 24. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 23 para su uso en una cantidad eficaz para inhibir IMPDH y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 55 25. La composición según la reivindicación 24, que comprende además un agente adicional seleccionado de un inmunosupresor, un agente anticanceroso, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un antibiótico o un compuesto antihiperproliferación vascular.

26. Una composición según la reivindicación 24 o 25 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediada por IMPDH en un mamífero, en donde tal enfermedad o afección se selecciona de: rechazo a trasplantes; enfermedad del injerto contra el huésped; enfermedades autoinmunes; esclerosis múltiple; diabetes mellitus; asma; artrosis; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades inflamatorias; cáncer; enfermedades víricas; enfermedades vasculares; infecciones fúngicas; infecciones bacterianas; rechazos a trasplantes de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (células de los islotes), médula ósea, córnea e intestino delgado; aloinjertos de piel; xenoinjertos de válvulas cardíacas; artritis reumatoide; diabetes juvenil; asma; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; lupus; miastenia grave; psoriasis; dermatitis; eccema; seborrea; inflamación pulmonar; uveítis ocular; hepatitis; enfermedad de Grave; tiroiditis de Hashimoto; síndrome de Behcet o Sjorgen; anemia perniciosa o inmunohemolítica; insuficiencia adrenal idiopática; síndrome autoinmune poliglandular; glomerulonefritis; escleroderma; liquen plano; vitiligo; tiroiditis autoinmune; alveolitis; pancreatitis aguda; pancreatitis crónica; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; tumores cancerosos; tumores sólidos; linfomas; leucemia; restenosis; estenosis; aterosclerosis; enfermedades por virus de ADN; enfermedades retrovíricas; y herpes.
27. Composición según la reivindicación 26, en donde dicha enfermedad o afección mediada por IMPDH se selecciona de rechazo a trasplante, enfermedad del injerto contra el huésped o una enfermedad autoinmune.
28. Composición según la reivindicación 26, en donde dicha composición farmacéutica comprende además un inmunosupresor adicional en una forma farmacéutica separada o como parte de dicha composición.
29. Una composición según la reivindicación 24 o 25 para su uso en la inhibición de la replicación vírica en un mamífero.
30. Composición según la reivindicación 29, en donde dicho mamífero padece una infección vírica causada por un virus seleccionado de ortomixovirus, paramixovirus, herpesvirus, retrovirus, flavivirus, pestivirus, virus hepatotrópicos, bunyavirus, virus Hantaan, virus Caraparu, virus del papiloma humano, virus de la encefalitis, arenavirus, reovirus, virus de la estomatitis vesicular, rinovirus, enterovirus, virus de la fiebre de Lassa, togavirus, poxvirus, adenovirus, sarampión o rubeola.
31. Composición según la reivindicación 29, en donde dicha composición farmacéutica comprende además un agente antivírico adicional en una forma farmacéutica separada o como parte de dicha composición.
32. Composición según la reivindicación 24 o 25 para su uso en la inhibición de la hiperproliferación celular vascular en un mamífero.
33. Composición según la reivindicación 32, en donde dicha composición farmacéutica es útil para el tratamiento de restenosis, estenosis, arterosclerosis u otra enfermedad hiperproliferativa vascular.
34. Composición según la reivindicación 32, en donde dicha composición farmacéutica comprende además un agente antihiperproliferativo vascular adicional en una forma farmacéutica separada o como parte de dicha composición.
35. Una composición según la reivindicación 24 o 25 para su uso en la inhibición de tumores y cáncer en un mamífero.
36. Composición según la reivindicación 35, en donde dicha composición farmacéutica es útil para el tratamiento de linfoma, leucemia y otras formas de cáncer.
37. Composición según la reivindicación 36, en donde dicha composición farmacéutica comprende además un agente antitumoral o anticanceroso adicional en una forma farmacéutica separada o como parte de dicha composición.
38. Una composición según la reivindicación 24 o 25 para su uso en la inhibición de la inflamación o una enfermedad inflamatoria en un mamífero.
39. Composición según la reivindicación 38, en donde dicha composición farmacéutica es útil para el tratamiento de artrosis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma o síndrome de dificultad respiratoria del adulto.
40. Composición según la reivindicación 39, en donde dicha composición farmacéutica comprende además un agente antiinflamatorio adicional en una forma farmacéutica separada o como parte de dicha composición.