

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 592**

51 Int. Cl.:

A61K 31/194 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2009 E 09735250 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2266557**

54 Título: **Combinación de un derivado de benzofenona o de una sal del mismo y de un agente inmunosupresor y composición farmacéutica que contiene estos componentes**

30 Prioridad:

22.04.2008 JP 2008111295

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

15.11.2013

73 Titular/es:

**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
2-5 Nishishinjuku 3-Chome Shinjuku-ku
Tokyo 160-0023, JP**

72 Inventor/es:

**AIKAWA, YUKIHIKO y
SHIOZAWA, SHUNICHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 429 592 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

Combinación de un derivado de benzofenona o de una sal del mismo y de un agente inmunosupresor y composición farmacéutica que contiene estos componentes

5

Campo técnico

La presente invención se relaciona con un derivado de benzofenona o una sal del mismo y un agente inmunosupresor en combinación para uso en el tratamiento curativo o preventivo de enfermedades autoinmunes. Además, la presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que contiene un derivado de benzofenona o una sal del mismo y un agente inmunosupresor útil para el tratamiento curativo o preventivo de enfermedades autoinmunes.

10

Técnica anterior

15

Las enfermedades autoinmunes, tales como las enfermedades artríticas en los trastornos del tejido conectivo tipificados por artritis reumatoide, causan, por ejemplo, disfunción como resultado de la progresión de la destrucción del cartilago y/o del hueso, y, por lo tanto, esta enfermedad afecta en gran medida a la vida cotidiana.

20

Hasta la fecha, para el tratamiento con fármacos de la artritis reumatoide y de otros tipos de artritis, se han utilizado fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como aspirina e indometacina, una preparación de oro, fármacos antirreumatoides modificadores de la enfermedad (ARME), tales como D-penicilamina, fármacos esteroideos y similares. Sin embargo, no se puede suprimir por completo la progresión de la destrucción del cartilago y/o del hueso, que es el mayor problema de la artritis, con los métodos de tratamiento actualmente empleados. Más aún, desde el punto de vista de los efectos colaterales, no se pueden utilizar los fármacos antes mencionados durante un largo período de tiempo. Así, estos métodos de tratamiento no han proporcionado aún un tratamiento satisfactorio.

25

Como fármacos que exhiben efectos sobre las enfermedades autoinmunes, se conocen los agentes inmunosupresores (Documento no de patente 1). Los agentes inmunosupresores suprimen la artritis por inhibición de la producción de anticuerpos, la producción de citoquinas, la proliferación de linfocitos y similares. Como tales agentes inmunosupresores, se han comercializado el metotrexato y la dexametasona, e incluso en el momento presente se están llevando a cabo la investigación y el desarrollo de fármacos.

30

Por otra parte, se conocen derivados de benzofenona que tienen una acción antiartrítica. Se sabe que estos derivados de benzofenona inhiben un factor de transcripción, el AP-1, y, como resultado, tienen una excelente acción antiartrítica (Documento de patente 1).

35

Más aún, se conoce un método de utilización de varios agentes antiartríticos en combinación (Documento no de patente 2). Sin embargo, el número de agentes antiartríticos para dicho uso combinado es limitado, por lo que no se han conseguido efectos terapéuticos satisfactorios.

40

Además, no hay conocimiento alguno de ningún método de utilización de un agente inmunosupresor y un derivado de benzofenona con acción antiartrítica en combinación.

45

Documentos de la técnica anterior

Documento de patente

50

Documento de patente 1: Folleto de la Publicación Internacional N° WO03/042150

Documentos no de patente

55

Documento no de patente 1: Bertram G Katzung, Basic & Clinical Pharmacology, Novena Edición, McGraw-Hill Companies, pp. 940-950 (2004)
Documento no de patente 2: The New England Journal of Medicine (N. Engl. J. Med.), Vol. 334, pp. 1287-1291 (1996)

Resumen de la invención

60

Problemas que la invención ha de resolver

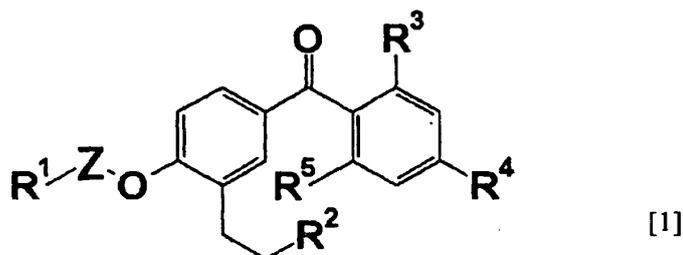
Se ha deseado desarrollar un método útil para el tratamiento curativo o preventivo de enfermedades autoinmunes y

una composición farmacéutica útil para el tratamiento curativo o preventivo de enfermedades autoinmunes.

Medios para resolver los problemas

- 5 En las circunstancias antes mencionadas, como resultado de estudios intensivos, los presentes inventores han descubierto que un derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] siguiente o una sal del mismo y uno o más agentes inmunosupresores en combinación son útiles como método para el tratamiento curativo o preventivo de enfermedades autoinmunes:

[Fórmula 1]



- 10 donde R¹ representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo fenilo sustituido o un grupo alquilo que puede estar sustituido; Z representa un grupo alquileo que puede estar sustituido; R² representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo alcoxicarbonilo o heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido o un grupo carboxilo que puede estar protegido; R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo mercapto, un grupo carbamoilo o un grupo alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alquiltío, alquilsulfinoilo, alquilsulfonilo, alquilamino, acilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino o heterocíclico que puede estar sustituido; R⁴ representa un grupo alcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquenoiloxi, alquilo, cicloalquilo, heterocíclico-oxi o heterocíclico que puede estar sustituido; y R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo. Además, los inventores han descubierto que una composición farmacéutica que contenga estas sustancias es útil para el tratamiento curativo o preventivo de enfermedades autoinmunes. De este modo, los inventores han completado la presente invención.

- 25 Por consiguiente, la invención proporciona una combinación de un derivado de benzofenona como se ha definido anteriormente o una sal del mismo y uno o más agentes inmunosupresores para uso en un método de tratamiento de enfermedades autoinmunes, como se define en la reivindicación 1. La invención proporciona además una composición farmacéutica según la reivindicación 9 y un kit según la reivindicación 17.

30 Ventajas de la invención

- El derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] o su sal y uno o más agentes inmunosupresores en combinación son útiles como método para el tratamiento curativo o preventivo de enfermedades autoinmunes, y la composición farmacéutica que contiene estas sustancias es útil para el tratamiento curativo o preventivo de enfermedades autoinmunes.

Modo de realización de la invención

- 40 La presente invención será descrita detalladamente a continuación.

En la presente descripción, cada término tiene los siguientes significados, a menos que se especifique de otro modo.

- 45 Un átomo de halógeno se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo; un grupo alquilo se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilo C₁₋₁₂ lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo y octilo; un grupo alquilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo e isopentilo; un grupo halógeno-alquilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo halógeno-alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como fluorometilo, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, cloroetilo, dicloroetilo, tricloroetilo y cloropropilo; un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, metoxietilo y etoxietilo; un grupo hidroxialquilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo hidroxialquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxipropilo; y un grupo aminoalquilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo aminoalquilo C₁₋₆, tal como aminometilo, aminoetilo y aminopropilo.

Un grupo alqueno se refiere, por ejemplo, a un grupo alqueno C_{2-12} lineal o ramificado, tal como vinilo, alilo, propeno, isopropeno, buteno, isobuteno, penteno, hexeno, hepteno y octeno; y un grupo alqueno inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alqueno C_{2-6} lineal o ramificado, tal como vinilo, alilo, propeno, isopropeno, buteno, isobuteno y penteno.

5 Un grupo cicloalquilo se refiere, por ejemplo, a un grupo cicloalquilo C_{3-7} , tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; un grupo cicloalquilo se refiere, por ejemplo, a un grupo cicloalquilo C_{3-7} , tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; y un grupo cicloalqueno se refiere, por ejemplo, a un grupo cicloalqueno C_{5-7} , tal como ciclopentilo y ciclohexilo.

10 Un grupo arilo se refiere, por ejemplo, a fenilo, toliilo y naftilo; y un grupo aralquilo se refiere, por ejemplo, a un grupo aralquilo C_{1-12} , tal como bencilo, difenilmetilo, tritilo, fenetilo, 4-metilbencilo y naftilmetilo.

15 Un grupo arilo se refiere, por ejemplo, a fenilo y naftilo; y un grupo ariloxycarbonilo se refiere, por ejemplo, a fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo.

20 Un grupo alcoxi se refiere, por ejemplo, a un grupo alcoxi C_{1-12} lineal o ramificado, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi, heptiloxi y octiloxi; un grupo alcoxi inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi e isopentiloxi; y un grupo alcoxialquilo se refiere, por ejemplo, a metoximetilo, etoximetilo y 2-(trimetilsilil)etoximetilo.

25 Un grupo alqueno se refiere, por ejemplo, a un grupo alqueno C_{1-12} lineal o ramificado, tal como metileno, etileno y propileno.

30 Un grupo alcoxycarbonilo se refiere, por ejemplo, a un grupo alcoxycarbonilo C_{1-12} lineal o ramificado, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo y pentiloxycarbonilo; un grupo alcoxycarbonilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo; un grupo alcoxycarbonilo inferior-alquilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, n-propoxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo y etoxycarboniletilo; y un grupo aralquilo se refiere, por ejemplo, a un grupo aralquilo C_{1-12} -oxycarbonilo, tal como benciloxycarbonilo y 4-metilbenciloxycarbonilo.

35 Un grupo alcoxiamino inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alcoxiamino C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metoxiamino y etoxiamino; un grupo alquilamino se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilamino C_{1-12} lineal o ramificado, tal como metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, hexilamino, heptilamino y octilamino; un grupo alquilamino inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo mono- o di-alquilamino C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino y metiletilamino; un grupo alquilamino inferior-alquilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo mono- o di-alquilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , tal como metilaminometilo, metilaminoetilo, etilaminometilo, metilaminopropilo, propilaminoetilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo y dimetilaminopropilo; y un grupo alquilideno inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilideno C_{1-6} , tal como metileno, etilideno, propilideno e isopropilideno.

45 Un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno se refiere, por ejemplo, a un grupo heterocíclico de anillo de 5 ó 6 miembros, de anillo condensado o de anillo entrecruzado que contiene uno o más átomos de nitrógeno como heteroátomos para formar el anillo y que puede además contener uno o más átomos de oxígeno o átomos de azufre, tal como grupos pirrolilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, tetrahidropiridilo, pirimidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, quinolilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinuclidinilo, quinazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, purinilo e indazolilo.

55 Un grupo heterocíclico se refiere a los grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno antes mencionados y también, por ejemplo, a un grupo heterocíclico de anillo de 5 ó 6 miembros, de anillo condensado o de anillo entrecruzado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede contener uno o más átomos de oxígeno o átomos de azufre como heteroátomos para formar el anillo, tal como grupos furilo, tienilo, 4-metil-2-oxo-1,3-dioxol, benzotienilo, piranilo, isobenzofuranilo, oxazolilo, benzofuranilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, quinoxalilo, dihydroquinoxalililo, 2,3-dihydrobenzotienilo, 2,3-dihydrobenzopirrolilo, 2,3-dihidro-4H-1-tianaftilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, benzo[b]dioxanilo, imidazo[2,3-a]piridilo, benzo[b]piperazinilo, cromenilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, isoindolilo e isoquinolilo; y un grupo heterocíclico-carbonilo se refiere, por ejemplo, a un grupo heterocíclico-CO, tal como grupos 4-hidroxi-2-(5H)-furanocarbonilo, morfolinocarbonilo, piperazinocarbonilo y pirrolidinocarbonilo.

60

Un grupo acilo se refiere, por ejemplo, a un grupo formilo, un grupo alcanóilo C_{2-12} lineal o ramificado, tal como acetilo, isovalerilo, propionilo y pivaloilo, un grupo aralquilcarbonilo, tal como bencilcarbonilo, un grupo aroilo, tal como benzoilo y naftoilo, y un grupo heterocíclico-carbonilo, tal como grupos nicotinoilo, tenoilo, pirrolidinocarbonilo y furoilo; y un grupo acilamino se refiere, por ejemplo, a un grupo acilamino C_{1-6} , tal como formilamino, acetilamino, propionilamino y butirilamino.

Un grupo amino cíclico se puede referir, por ejemplo, a cualquiera de grupos amino cíclicos saturados y grupos amino cíclicos insaturados, y puede contener además uno o más heteroátomos, tales como átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, y carbonos carbonilo en su anillo, y puede también ser un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico. Más específicamente, dicho grupo amino cíclico se refiere a: un grupo amino cíclico de 3 a 7 miembros monocíclico saturado o insaturado que tiene un átomo de nitrógeno, tal como aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolín-1-ilo, pirrol-1-ilo, dihidropiridin-1-ilo, piperidin-1-ilo, dihidroazepín-1-ilo y perhidroazepín-1-ilo; un grupo amino cíclico de 3 a 7 miembros monocíclico saturado o insaturado que tiene dos átomos de nitrógeno, tal como imidazol-1-ilo, imidazolín-1-ilo, imidazolin-1-ilo, pirazolidín-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirimidin-1-ilo, perhidropirazin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo; un grupo amino cíclico de 3 a 7 miembros monocíclico saturado o insaturado que tiene tres o más átomos de nitrógeno, tal como 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2-dihidro-1,2,4-triazín-1-ilo y perhidro-S-triazín-1-ilo; un grupo amino cíclico de 3 a 7 miembros monocíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno y átomos de azufre, además de átomos de nitrógeno, tal como oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, morfolin-4-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, tiomorfolín-4-ilo, homotiomorfolín-4-ilo y 1,2,4-tiadiazolín-2-ilo; un grupo amino bicíclico o tricíclico saturado o insaturado, tal como isoindolín-2-ilo, indolín-1-ilo, 1H-indazol-1-ilo, purín-7-ilo y tetrahidroquinolín-1-ilo; y un grupo amino cíclico de 5 a 12 miembros saturado o insaturado, espiro o entrecruzado, tal como 5-azaespiro[2.4]heptán-5-ilo, 2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonán-8-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexán-3-ilo, 2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonán-8-ilo, 2,8-diazaespiro[4.4]nonán-2-ilo y 7-azabicyclo[2.2.1]heptán-7-ilo.

Un grupo alquiltío se refiere, por ejemplo, a un grupo alquiltío C_{1-12} lineal o ramificado, tal como metiltío, etiltío, n-propiltío, isopropiltío, n-butiltío, isobutiltío, sec-butiltío, terc-butiltío, pentiltío, isopentiltío, hexiltío, heptiltío y octiltío; y un grupo alquiltío inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquiltío C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metiltío, etiltío, n-propiltío, isopropiltío, n-butiltío, isobutiltío, sec-butiltío, terc-butiltío, pentiltío e isopentiltío.

Un grupo alquilsulfínilo se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilsulfínilo C_{1-12} lineal o ramificado, tal como metilsulfínilo, etilsulfínilo, n-propilsulfínilo, isopropilsulfínilo, n-butilsulfínilo, isobutilsulfínilo, sec-butilsulfínilo, terc-butilsulfínilo, pentilsulfínilo, isopentilsulfínilo, hexilsulfínilo, heptilsulfínilo y octilsulfínilo; un grupo alquilsulfonilo se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilsulfonilo C_{1-12} lineal o ramificado, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, hexilsulfonilo, heptilsulfonilo y octilsulfonilo; y un grupo arilsulfonilo se refiere, por ejemplo, a bencenosulfonilo y p-toluensulfonilo.

Un grupo alquilsulfonilamino se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilsulfonilamino C_{1-12} lineal o ramificado, tal como metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino, terc-butilsulfonilamino, pentilsulfonilamino, isopentilsulfonilamino, hexilsulfonilamino, heptilsulfonilamino y octilsulfonilamino; y un grupo arilsulfonilamino se refiere, por ejemplo, a un grupo aril-SO₂NH-, tal como fenilsulfonilamino y naftilsulfonilamino.

Un grupo alquilsulfínilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilsulfínilo C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metilsulfínilo, etilsulfínilo, n-propilsulfínilo, isopropilsulfínilo, n-butilsulfínilo, isobutilsulfínilo, sec-butilsulfínilo, terc-butilsulfínilo, pentilsulfínilo y hexilsulfínilo; y un grupo alquilsulfonilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo y pentilsulfonilo.

Un grupo alquilcarbamoilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo mono- o di-alquil(C_{1-6})carbamoilo, tal como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo y metiletilcarbamoilo; y un grupo alquilsulfonilamino inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino, terc-butilsulfonilamino y pentilsulfonilamino.

Un grupo alquilsulfonilcarbamoilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilsulfonilcarbamoilo C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metilsulfonilcarbamoilo, etilsulfonilcarbamoilo, n-propilsulfonilcarbamoilo, isopropilsulfonilcarbamoilo, n-butilsulfonilcarbamoilo, isobutilsulfonilcarbamoilo, sec-butilsulfonilcarbamoilo, terc-butilsulfonilcarbamoilo y pentilsulfonilcarbamoilo; y un grupo alquilaminosulfonilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo C_{1-6} , tal como metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, propilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo y metiletilaminosulfonilo.

Un grupo carboxil-alqueno inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alqueno C_{2-6} lineal o ramificado sustituido con un grupo carboxilo.

5 Un grupo alquilo inferior-heterocíclico se refiere, por ejemplo, a un grupo heterocíclico sustituido con un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, y un grupo hidroxiheterocíclico se refiere, por ejemplo, a un grupo heterocíclico sustituido con un grupo hidroxilo.

10 Un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior se refiere a un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado sustituido con un grupo alcoxi inferior.

Un grupo heterocíclico-oxi se refiere a grupos representados por heterocíclico-O-, unidos mediante átomos de oxígeno, tales como pirrolidiniloxi, piperidiniloxi, tetrahidrofuranioloxi, tetrahidropiranioloxi y tetrahidrotiopiranioloxi.

15 Un grupo protector de carboxilo incluye cualquier grupo que pueda ser normalmente utilizado como grupo protector de un grupo carboxilo, por ejemplo los grupos descritos en W. Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, pp. 369 a 453, 1999, John Wiley & Sons, INC. Más específicamente, como ejemplos de un grupo protector de carboxilo, se incluyen un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo cicloalquilo y un grupo alcoxialquilo.

20 Un grupo protector de amino incluye cualquier grupo que pueda ser normalmente utilizado como grupo protector de un grupo amino, por ejemplo los grupos descritos en W. Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, pp. 494 a 615, 1999, John Wiley & Sons, INC. Más específicamente, como ejemplos de un grupo protector de amino, se incluyen un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo aralquiloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo aralquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo arilsulfonilo.

25 Un grupo protector de hidroxilo incluye cualquier grupo que pueda ser normalmente utilizado como grupo protector de un grupo hidroxilo, por ejemplo los grupos descritos en W. Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, pp. 17 a 245, 1999, John Wiley & Sons, INC. Más específicamente, como ejemplos de un grupo protector de hidroxilo, se incluyen un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo aralquiloxicarbonilo, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo aralquilo y un grupo alcoxialquilo.

35 Cada uno de los grupos heterocíclicos, fenilo y alquilo representados por R^1 , los grupos heterocíclicos, alcoxycarbonilo y heterocíclicos-carbonilo representados por R^2 , los grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo, ariloxicarbonilo, alquiltío, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilamino, acilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino y heterocíclicos representados por R^3 , y los grupos alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo, cicloalquilo, heterocíclicos-oxi y heterocíclicos representados por R^4 pueden estar además sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno o grupos carboxilo, fosforilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, aminosulfonilo, sulfo, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, amino cíclico, alquilamino inferior y alquilamino inferior-alquilo inferior que pueden estar protegidos, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo aralquilo, un grupo alquilideno inferior, un grupo mercapto, un grupo alquiltío inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo inferior, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo alquilaminosulfonilo inferior, un grupo carboxil-alqueno inferior, un grupo hidroxiheterocíclico, un grupo alquilo inferior-heterocíclico, un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior-alquilo inferior y un grupo alcoxiamino inferior.

50 El grupo alqueno representado por Z puede estar además sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, grupos carboxilo, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior y alquilamino inferior-alquilo inferior que pueden estar protegidos, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo alqueno inferior, un grupo aralquilo, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo inferior, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior y un grupo alcoxycarbonilo inferior-alquilo inferior.

Cada uno de los sustituyentes antes mencionados puede además estar sustituido con los grupos ejemplificados como sustituyentes para cada sustituyente.

60 Además, el grupo heterocíclico y el grupo amino cíclico para cada sustituyente pueden estar también sustituidos con un grupo ceto.

La sal del compuesto de fórmula general [1] incluye sales comúnmente conocidas formadas con un grupo básico, tal

como un grupo amino, o con un grupo ácido, tal como un grupo hidroxilo o carboxilo.

5 Como ejemplos de sales formadas con un grupo básico, se incluyen sales con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico; sales con un ácido carboxílico orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y sales con un ácido sulfónico, tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido mesitilensulfónico y ácido naftalensulfónico.

10 Como ejemplos de sales formadas con un grupo ácido, se incluyen sales con un metal alcalino, tal como sodio y potasio; sales con un metal alcalinotérreo, tal como calcio y magnesio; sales de amonio; y sales con bases orgánicas que contienen nitrógeno, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenilamina, 1-efenamina y N,N-dibenciletildiamina.

15 Más aún, entre las sales antes descritas, una sal preferible del compuesto de fórmula general [1] es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Cuando existen isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos y tautómeros) en el derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] o su sal, la presente invención incluye todos esos isómeros, y también incluye los hidratos, los solvatos y todos los cristales.

25 Los compuestos preferidos como derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] o su sal son como sigue.

Es preferible el compuesto donde R¹ es un grupo heterocíclico que puede estar substituido o un grupo fenilo substituido. Es más preferible el compuesto donde R¹ es un grupo heterocíclico que puede estar substituido.

30 Es preferible el compuesto donde R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo alquilo. Es más preferible el compuesto donde R² es un grupo carboxilo.

Es preferible el compuesto donde R³ es un grupo hidroxilo que puede estar protegido. Es más preferible el compuesto donde R³ es un grupo hidroxilo.

35 Es preferible el compuesto donde R⁴ es un grupo cicloalquiloxi que puede estar substituido. Es más preferible el compuesto donde R⁴ es un grupo cicloalquiloxi.

Es preferible el compuesto donde R⁵ es un átomo de hidrógeno.

40 Es preferible el compuesto donde Z es un grupo alquileo, y es más preferible el compuesto donde Z es un grupo metileno.

45 Como derivados de benzofenona representados por la fórmula general [1] preferidos, se incluyen: 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi)fenil)propionato de 2-(4-morfolinil)etilo, ácido 4-((2-(2-carboxietil)-4-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)fenoxi)metil)benzoico, ácido 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((4-(3-hidroxi-5-isoxazolil)bencil)oxi)fenil)propiónico y ácido 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi)fenil)propiónico, o sus sales. De éstos, son más preferibles el ácido 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi)fenil)propiónico o su sal.

50 El derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] es producido combinando métodos conocidos. Por ejemplo, se puede producir mediante el método descrito en el Documento de patente 1.

55 Como enfermedades autoinmunes en la presente invención, se incluyen: enfermedades artríticas, tales como la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil y la artritis psoriásica; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn; el lupus eritematoso sistémico; la esclerodermia; la enfermedad de Behcet; la fiebre reumática; la polimiositis; la periarteritis nodosa; el síndrome de Sjogren; la hepatitis crónica activa; y la glomerulonefritis. De estas enfermedades, son preferibles las enfermedades artríticas, y es más preferible la artritis reumatoide.

60 Como ejemplos del agente inmunosupresor utilizado en la presente invención, se incluyen antagonistas metabólicos, tales como el metotrexato, la azatioprina y la mizoribina, y compuestos que muestran una inmunosupresión, tales como los fármacos antiinflamatorios esteroideos, como la dexametasona, la prednisolona y el acetato de cortisona. Son más preferibles el metotrexato y la dexametasona.

La vía de administración de la composición farmacéutica de la presente invención no está particularmente limitada. La presente composición farmacéutica puede ser administrada por vía intravenosa, oral, intramuscular, subcutánea o inhalatoria, por pulverización o por otras vías de administración. Más aún, el derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] o su sal pueden ser administrados al mismo tiempo que el agente inmunosupresor o en un orden específico.

El derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] o su sal y uno o más agentes inmunosupresores en combinación según la presente invención son útiles como método para el tratamiento curativo o preventivo de enfermedades autoinmunes. Además, este método es usado de una manera más útil para la curación de las enfermedades antes mencionadas.

Más aún, una composición farmacéutica que contiene el derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] o su sal y uno o más agentes inmunosupresores es útil para el tratamiento curativo o preventivo de enfermedades autoinmunes. Además, esta composición farmacéutica es empleada de una manera más útil para la curación de las enfermedades antes mencionadas.

Según el método y la composición farmacéutica de la presente invención, resulta posible el tratamiento curativo o preventivo de enfermedades autoinmunes más severas. Además, incluso aunque se reduzcan las cantidades de los agentes individuales utilizados y se administren luego, la composición farmacéutica aún exhibe una potente acción. Así, resulta posible reducir los efectos colaterales de los agentes individuales.

Cuando se usa la composición farmacéutica de la presente invención, se pueden mezclar apropiadamente aditivos de formulación, tales como excipientes, soportes y agentes diluyentes, que se usan generalmente para formulaciones, con la presente composición farmacéutica. Según un método ordinario, estas composiciones pueden ser formuladas como tabletas, cápsulas, polvos, jarabes, gránulos, píldoras, suspensiones, emulsiones, líquidos, formulaciones en polvo, supositorios, colirios, gotas nasales, gotas óticas, parches cutáneos adhesivos, ungüentos, inyecciones y similares, y pueden ser administradas oral o parenteralmente. Además, después de formular por separado cada principio activo en forma de kit, se puede administrar cada uno de éstos por separado por la misma vía o por vías diferentes al mismo tiempo o en tiempos diferentes. Más aún, se pueden determinar arbitrariamente el método de administración, la dosificación y el número de dosis de las preparaciones de acuerdo con la edad y el peso del paciente y la severidad de los síntomas del paciente. El rango de dosis recomendado para pacientes adultos es generalmente de 0,01 a 1.000 mg/kg/día por administración oral o administración parenteral (por ejemplo, administración por inyección, por goteo intravenoso y rectal), ya sea de una sola vez o divididos en varias administraciones, o administrando las dosis durante varios días a la vez.

Ejemplos

La presente invención será descrita en los siguientes ejemplos de ensayo.

Se seleccionó ácido 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi)fenil)propiónico (al que en adelante se hará referencia como compuesto A) como sustancia de ensayo. Se seleccionaron metotrexato y dexametasona como agentes inmunosupresores.

Ejemplo de ensayo 1 (Efectos del uso combinado de compuesto A y metotrexato sobre la artritis inducida por colágeno de tipo II en ratón)

Se seleccionó el compuesto A como sustancia de ensayo. Se seleccionó el metotrexato como agente inmunosupresor. Se usaron ratones DBA/1J machos de ocho semanas de edad (9 ó 10 ratones por grupo; Charles River Laboratories Japan). Se mezcló colágeno de tipo II bovino (2 mg/ml) disuelto en una solución de ácido acético (0,1 mol/l) (Koken Co., Ltd.) con igual volumen de adyuvante completo de Freund (BD Diagnostic Systems) para preparar una emulsión. Se inyectó intradérmicamente la emulsión (0,2 ml) en la cadera de cada ratón. A los veintiún días de la inmunización primaria, se realizó el mismo tratamiento (inmunización secundaria), de tal forma que se indujo artritis por colágeno de tipo II.

Se disolvió el compuesto A en una cantidad molar doble de solución de hidróxido de sodio y se añadió entonces un peso triple de polivinilpirrolidona a la solución, seguido de dilución con agua destilada. Se ajustó la concentración de compuesto A en la solución de dosificación de compuesto A (1 mg/kg) de manera que fuera de 0,1 mg/ml. Se suspendió el metotrexato en una solución de metilcelulosa al 0,5%. Se ajustó la concentración de metotrexato en la solución de dosificación de metotrexato (0,5 mg/kg) de manera que fuera de 0,05 mg/ml. Se administró cada solución de dosificación por vía oral a los ratones.

Se administraron al grupo control solución de polivinilpirrolidona y solución de metilcelulosa al 0,5% por vía oral.

Después de dividir en grupos y de la segunda inmunización, se administraron compuesto A y metotrexato una vez al día durante 14 días.

5 Se evaluaron la porción de los nudillos y las articulaciones de las porciones de la muñeca y del tarso de las cuatro patas de cada ratón usando las 4 puntuaciones siguientes. En el total de las cuatro patas, se estableció la puntuación máxima de artritis en 12 puntos.

- 10
- 0: sin cambios
 - 1: hinchazón de uno o dos dedos o una ligera hinchazón del tobillo
 - 2: hinchazón de tres o más dedos o hinchazón moderada del tobillo
 - 3: hinchazón extensa de las patas

Además, se obtuvo el índice de inhibición de la artritis mediante la fórmula siguiente:

15
$$\text{Índice de inhibición de la artritis (\%)} = 100 - (\text{puntuación del grupo de dosificación con la sustancia de ensayo} / \text{puntuación del grupo control}) \times 100$$

En la Tabla 1 se muestran los resultados de la artritis al día siguiente de la administración final.

20 [Tabla 1]

Grupo de dosificación	Índice de inhibición de la artritis (%)
Compuesto A (1 mg/kg)	19
Metotrexato (0,5 mg/kg)	15
Compuesto A (1 mg/kg) y metotrexato (0,5 mg/kg)	43

25 El índice de inhibición de la artritis del grupo de dosificación con el compuesto A (1 mg/kg) era del 19% y el índice de inhibición de la artritis del grupo de dosificación con metotrexato (0,5 mg/kg) era del 15%. Por el contrario, el índice de inhibición de la artritis del grupo al que se aplicaron tanto compuesto A (1 mg/kg) como metotrexato (0,5 mg/kg) en combinación era del 43%. Así, el uso combinado del compuesto A y del metotrexato producía una potente inhibición de la artritis.

30 **Ejemplo de ensayo 2** (Efectos del uso combinado de compuesto A y dexametasona sobre la artritis inducida por colágeno de tipo II en ratón)

Se seleccionó el compuesto A como sustancia de ensayo. Se seleccionó dexametasona como agente inmunosupresor.

35 Se utilizaron ratones DBA/1J machos de ocho semanas de edad (8-10 ratones por grupo; Charles River Laboratories Japan). Se indujo artritis por colágeno de tipo II en los ratones mediante el método según el Ejemplo de ensayo 1.

40 Se disolvió el compuesto A en una cantidad molar doble de solución de hidróxido de sodio y se añadió entonces un peso triple de polivinilpirrolidona a la solución, seguido de dilución con agua destilada. Se ajustaron las concentraciones de compuesto A en las soluciones de dosificación de compuesto A (1 mg/kg y 10 mg/kg) de manera que fueran de 0,1 mg/ml y 1,0 mg/ml. Se ajustó la concentración de compuesto A en la solución de dosificación de compuesto A (1 mg/kg) en administración combinada de manera que fuera de 0,2 mg/ml. Se suspendió la dexametasona en una solución de polivinilpirrolidona. Se ajustó la concentración de dexametasona en la solución de dosificación de dexametasona (0,025 mg/kg) de manera que fuera de 0,0025 mg/ml. Se ajustó la concentración de dexametasona en la solución de dosificación de dexametasona (0,025 mg/kg) en administración combinada de manera que fuera de 0,005 mg/ml. Se administró cada solución de dosificación por vía oral a los ratones.

Se administró al grupo control solución de polivinilpirrolidona por vía oral.

50 Después de dividir en grupos y de la segunda inmunización, se administraron compuesto A y dexametasona una vez al día durante 14 días.

Se realizó la evaluación de la artritis en los ratones mediante el método según el Ejemplo de ensayo 1.

55 En la Tabla 2 se muestran los resultados de la artritis al día siguiente de la administración final.

[Tabla 2]

Grupo de dosificación	Índice de inhibición de la artritis (%)
Compuesto A (1 mg/kg)	14
Compuesto A (10 mg/kg)	58
Dexametasona (0,025 mg/kg)	30
Compuesto A (1 mg/kg) y dexametasona (0,025 mg/kg)	66

5 El índice de inhibición de la artritis del grupo de dosificación con el compuesto A (1 mg/kg) era del 14% y el índice de inhibición de la artritis del grupo de dosificación con dexametasona (0,025 mg/kg) era del 30%. Por el contrario, el índice de inhibición de la artritis del grupo al que se aplicaron tanto compuesto A (1 mg/kg) como dexametasona (0,025 mg/kg) en combinación era del 66%. Así, el uso combinado del compuesto A y de la dexametasona producía una potente inhibición de la artritis.

10 Las dosis de compuesto A y dexametasona en el uso combinado eran bajas, a saber, de 1/10 de la dosis alta de compuesto A (10 mg/kg). Sin embargo, el uso combinado de compuesto A y dexametasona exhibía un potente efecto antiartrítico.

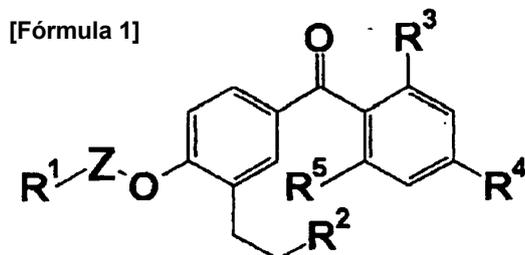
15 Como queda claro por los resultados anteriores, la administración combinada del derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] o su sal y uno o más agentes inmunosupresores exhibe efectos antiartríticos sinérgicos y es, por lo tanto, útil para el tratamiento curativo o preventivo de la artritis.

Aplicabilidad industrial

20 La combinación de un derivado de benzofenona o una sal del mismo y uno o más agentes inmunosupresores es útil como método para el tratamiento curativo o preventivo de enfermedades autoinmunes. Una composición farmacéutica que contenga estas sustancias es útil para el tratamiento curativo o preventivo de enfermedades autoinmunes.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de un derivado de benzofenona representado por la fórmula general que se da a continuación o una sal del mismo y uno o más agentes inmunosupresores para uso en un método de tratamiento de enfermedades autoinmunes:



donde R¹ representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo fenilo sustituido o un grupo alquilo que puede estar sustituido; Z representa un grupo alquileno que puede estar sustituido; R² representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo alcoxicarbonilo o heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido o un grupo carboxilo que puede estar protegido; R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo mercapto, un grupo carbamoilo o un grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alquiltío, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, acilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino o heterocíclico que puede estar sustituido; R⁴ representa un grupo alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo, cicloalquilo, heterocíclico-oxi o heterocíclico que puede estar sustituido; y R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo.

2. La combinación para el uso según la reivindicación 1, donde R¹ representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido o un grupo fenilo sustituido, R² representa un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo alquilo, R³ representa un grupo hidroxilo que puede estar protegido, R⁴ representa un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, R⁵ representa un átomo de hidrógeno y Z representa un grupo alquileno.

3. La combinación para el uso según la reivindicación 1 ó 2, donde R¹ representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, R² representa un grupo carboxilo y R³ representa un grupo hidroxilo.

4. La combinación para el uso según la reivindicación 1, donde el derivado de benzofenona es un compuesto seleccionado entre 3-(5-(4-(ciclopentilo)-2-hidroxibenzoil)-2-((3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi)fenil)propionato de 2-(4-morfolinil)etilo, ácido 4-((2-(2-carboxietil)-4-(4-(ciclopentilo)-2-hidroxibenzoil)fenoxi)metil)benzoico y ácido 3-(5-(4-(ciclopentilo)-2-hidroxibenzoil)-2-((4-(3-hidroxi-5-isoxazolil)encil)oxi)fenil)propiónico.

5. La combinación para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el derivado de benzofenona es el ácido 3-(5-(4-(ciclopentilo)-2-hidroxibenzoil)-2-((3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi)fenil)propiónico.

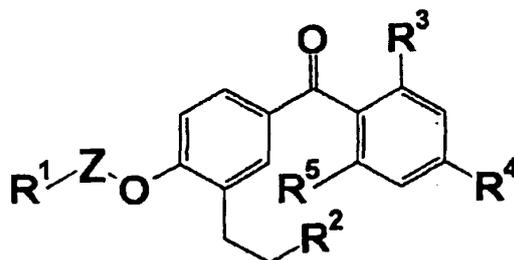
6. La combinación para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el agente inmunosupresor es metotrexato.

7. La combinación para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el agente inmunosupresor es dexametasona.

8. La combinación para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde las enfermedades autoinmunes son enfermedades artríticas.

9. Una composición farmacéutica útil para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, que incluye un derivado de benzofenona representado por la fórmula general que se da a continuación o una sal del mismo y uno o más agentes inmunosupresores:

[Fórmula 2]



- 5 donde R¹ representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo fenilo sustituido o un grupo alquilo que puede estar sustituido; Z representa un grupo alquileo que puede estar sustituido; R² representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo alcoxicarbonilo o heterocíclico-carbonilo que puede estar sustituido o un grupo carboxilo que puede estar protegido; R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo mercapto, un grupo carbamoilo o un grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alquiltío, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, acilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino o heterocíclico que puede estar sustituido; R⁴ representa un grupo alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilo, heterocíclico-oxi o heterocíclico que puede estar sustituido; y R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo.
- 10
- 15 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, donde R¹ representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido o un grupo fenilo sustituido, R² representa un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo alquilo, R³ representa un grupo hidroxilo que puede estar protegido, R⁴ representa un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, R⁵ representa un átomo de hidrógeno y Z representa un grupo alquileo.
- 20 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 9 ó 10, donde R¹ representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, R² representa un grupo carboxilo y R³ representa un grupo hidroxilo.
- 25 12. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, donde el derivado de benzofenona es un compuesto seleccionado entre 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi)fenil)propionato de 2-(4-morfolinil)etilo, ácido 4-((2-(2-carboxietil)-4-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)fenoxi)metil)benzoico y ácido 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((4-(3-hidroxi-5-isoxazolil)bencil)oxi)fenil)propiónico.
- 30 13. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, donde el derivado de benzofenona es ácido 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi)fenil)propiónico.
- 35 14. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, donde el agente inmunosupresor es metotrexato.
- 40 15. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, donde el agente inmunosupresor es dexametasona.
- 45 16. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, donde las enfermedades autoinmunes son enfermedades artríticas.
17. Kit que incluye
- (i) un derivado de benzofenona según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal del mismo y
- (ii) uno o más agentes inmunosupresores.
18. El kit según la reivindicación 17, donde el agente inmunosupresor es metotrexato o dexametasona.