

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 267**

51 Int. Cl.:

C07D 333/22 (2006.01)

C07D 333/38 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2008 E 08794963 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2013 EP 2184994**

54 Título: **Compuestos de heterociclo-arilo para la inflamación y usos inmunorrelacionados**

30 Prioridad:

01.08.2007 US 962824 P

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

28.01.2014

73 Titular/es:

**SYNTA PHARMACEUTICALS CORPORATION
(100.0%)
45 HARTWELL AVENUE
LEXINGTON, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

CHEN, SHOUJUN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 440 267 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

Compuestos de heterociclo-arilo para la inflamación y usos inmunorrelacionados

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 Esta invención se refiere a compuestos químicos biológicamente activos, a saber, derivados fenílicos y piridinílicos, que se pueden usar para la inmunosupresión o usar para tratar o prevenir afecciones inflamatorias, trastornos alérgicos y trastornos inmunitarios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La inflamación es un mecanismo que protege a los mamíferos de patógenos invasores. Sin embargo, mientras que la inflamación transitoria es necesaria para proteger a un mamífero de la infección, la inflamación descontrolada provoca daño tisular y es la causa subyacente de muchas enfermedades. La inflamación se inicia típicamente mediante la unión de un antígeno a un receptor antigénico de células T. La unión al antígeno por una célula T inicia el flujo de calcio a la célula vía los canales iónicos de calcio, tales como los canales de Ca^{2+} activados por la liberación de Ca^{2+} (CRAC). El flujo de iones calcio inicia a su vez una cascada de señalización que conduce a la activación de estas células y a una respuesta inflamatoria caracterizada por la producción de citocinas.

- 15 La interleucina 2 (IL-2) es una citocina que es segregada por células T en respuesta al flujo de iones calcio en la célula. IL-2 modula efectos inmunológicos en muchas células del sistema inmunitario. Por ejemplo, es un potente mitógeno de células T que se requiere para la proliferación de células T, promoviendo su progresión desde la fase G1 a S del ciclo celular; estimula el crecimiento de células NK; y actúa como un factor de crecimiento para las células B y estimula la síntesis de anticuerpos.

- 20 IL-2, aunque útil en la respuesta inmunitaria, puede provocar una variedad de problemas. IL-2 daña la barrera hematoencefálica y el endotelio de vasos cerebrales. Estos efectos pueden ser las causas subyacentes de efectos secundarios neuropsiquiátricos observados con la terapia con IL-2, por ejemplo fatiga, desorientación y depresión. También altera el comportamiento electrofisiológico de las neuronas.

- 25 Debido a sus efectos tanto en células T como B, IL-2 es un regulador central principal de las respuestas inmunitarias. Desempeña un papel en reacciones inflamatorias, vigilancia de tumores, y hematopoyesis. También afecta a la producción de otras citocinas, induciendo la secreción de IL-1, TNF- α y TNF- β , así como estimulando la síntesis de IFN- γ en leucocitos periféricos.

- 30 Las células T que son incapaces de producir IL-2 se convierten en inactivas (anérgicas). Esto las hace potencialmente inertes a cualquier estimulación antigénica que pueden recibir en el futuro. Como resultado, los agentes que inhiben la producción de IL-2 se pueden usar para la inmunosupresión o para tratar o prevenir inflamación y trastornos inmunitarios. Este enfoque se ha validado clínicamente con fármacos inmunosupresores tales como ciclosporina, FK506, y RS61443. A pesar de esta prueba de concepto, los agentes que inhiben la producción de IL-2 siguen estando lejos del ideal. Entre otros problemas, las limitaciones de eficacia y los efectos secundarios indeseados (incluyendo nefrotoxicidad dependiente de la dosis, e hipertensión) impiden su uso.

- 35 La sobreproducción de citocinas proinflamatorias distintas de IL-2 también ha estado implicada en muchas enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, la interleucina 5 (IL-5), una citocina que incrementa la producción de eosinófilos, aumenta en el asma. La sobreproducción de IL-5 está asociada con la acumulación de eosinófilos en la mucosa bronquial asmática, una característica distintiva de la inflamación alérgica. De este modo, los pacientes con asma y otros trastornos inflamatorios que implican la acumulación de eosinófilos se beneficiarían del desarrollo de nuevos fármacos que inhiban la producción de IL-5.

- 40 La interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 13 (IL-13) se han identificado como mediadores de la hipercontractibilidad del músculo liso encontrados en enfermedad inflamatoria del intestino y en asma. De este modo, los pacientes con asma y con enfermedad inflamatoria del intestino se beneficiarían del desarrollo de nuevos fármacos que inhibiesen la producción de IL-4 e IL-13.

- 45 El factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) es un regulador de la maduración de la población de estirpe granulocítica y macrófaga, y se ha implicado como factor clave en enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Se ha demostrado que el bloqueo de anticuerpos anti-GM-CSF mejora la enfermedad autoinmunitaria. De este modo, el desarrollo de nuevos fármacos que inhiban la producción de GM-CSF sería beneficioso para pacientes con enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria.

- 50 El documento US 2006/173021 describe derivados de pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo que se pueden usar para la inmunosupresión, o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias, trastornos alérgicos y trastornos inmunitarios.

Por lo tanto, existe una necesidad continua de nuevos fármacos que resuelvan uno o más de los puntos débiles de los fármacos actualmente usados para la inmunosupresión o en el tratamiento o prevención de trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos y trastornos autoinmunitarios. Las propiedades deseables de nuevos fármacos

incluyen eficacia frente a enfermedades o trastornos que actualmente no son tratables o son malamente tratables, nuevo mecanismo de acción, biodisponibilidad oral, y/o efectos secundarios reducidos.

SUMARIO DE LA INVENCION

5 Esta invención satisface las necesidades mencionadas anteriormente proporcionando ciertos derivados fenílicos y piridinílicos que inhiben la actividad de los canales de iones CRAC e inhiben la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- α , e IFN γ . Estos compuestos son particularmente útiles para la inmunosupresión y/o para tratar o prevenir estados inflamatorios, trastornos alérgicos y trastornos inmunitarios.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos

- 2,6-difluoro-N-(4-(5-(isoxazol-5-il)-3-metiltiofen-2-il)fenil)benzamida;
- 10 2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida;
- 2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida;
- 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida;
- 2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida;
- 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida;
- 15 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida;
- 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida;
- 2,6-difluoro-N-(6-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-3-il)benzamida;
- N-(4-(5-(1H-imidazol-5-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida;
- 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(4-metilpiridin-3-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida;
- 20 N-(4-(5-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida;
- 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida;
- N-(5-(5-(1H-imidazol-5-il)-2-metiltiofen-3-il)piridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida;
- 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida;
- 3-metil-N-(5-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)isonicotinamida;
- 25 N-(4-(5-(4-cloropiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida;
- 2,6-difluoro-N-(4-(5-(4-metoxipiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)benzamida;
- 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida;
- hidrocloruro de 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida; o
- N-(4-(5-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es particularmente útil inhibiendo la activación (por ejemplo, activación en respuesta a un antígeno) de células inmunitarias (por ejemplo, células T y/o células B). En particular, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inhibir la producción de ciertas citocinas que regulan la activación de células inmunitarias. Por ejemplo, un

35 compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inhibir la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- α , IFN- γ o sus combinaciones. Además, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede modular la actividad de uno o más canales iónicos implicados en la activación de células inmunitarias, tales como los canales iónicos CRAC.

40 En una realización, los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos son particularmente útiles para inhibir la desgranulación de mastocitos. La desgranulación de mastocitos ha estado implicada en reacciones alérgicas.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es particularmente útil para la inmunosupresión o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias, trastornos alérgicos, y trastornos inmunitarios.

La invención también engloba composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden comprender además agentes adicionales. Estas composiciones son útiles para inmunosupresión y para uso en el tratamiento o prevención de afecciones inflamatorias, trastornos alérgicos y trastornos inmunitarios.

La invención engloba además compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de afecciones inflamatorias, trastornos alérgicos y trastornos inmunitarios. Esto también puede comprender administrar al sujeto que lo necesite un agente adicional, separadamente o en una composición de combinación con el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención engloba además compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la supresión del sistema inmunitario de un sujeto. Esto también puede comprender administrar al sujeto que lo necesite un agente adicional, separadamente o en una composición de combinación con el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención engloba además compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para inhibir la activación de células inmunitarias, incluyendo la inhibición de la proliferación de células T y/o células B, *in vivo* o *in vitro*.

La invención engloba además compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para inhibir la producción de citocinas en una célula (por ejemplo, la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- α y/o IFN- γ) *in vivo* o *in vitro*.

La invención engloba además compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para modular la actividad de los canales iónicos (por ejemplo, CRAC) *in vivo* o *in vitro*.

Los compuestos de la invención se pueden usar solos, o en combinación con otros agentes, tales como otros agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios, agentes para el tratamiento de trastornos alérgicos o agentes para el tratamiento de trastornos inmunitarios.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

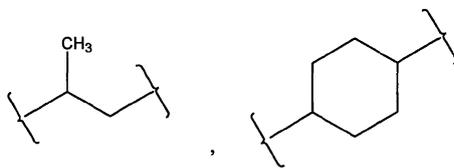
DEFINICIONES

Excepto que se especifique de otro modo, los términos más abajo usados aquí se definen como sigue:

Como se usa aquí, el término un “anillo aromático” o “arilo” significa un anillo o radical anular aromático, monocíclico o policíclico, que comprende átomos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenilo, toliilo, antaceniilo, fluoreniilo, indenilo, azuleniilo y naftiilo, así como restos carbocíclicos benzocondensados, tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftiilo. Un grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (incluyendo sin limitación alquilo (preferiblemente, alquilo inferior o alquilo sustituido con uno o más halo), hidroxilo, alcoxi (preferiblemente, alcoxi inferior), alquilsulfanilo, ciano, halo, amino y nitro. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono.

Como se usa aquí, el término “alquilo” significa un hidrocarburo no cíclico saturado, de cadena lineal o ramificado, que tiene típicamente de 1 a 10 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo, y similares. Los grupos alquilo incluidos en compuestos de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, amino, alquilamino, alcoxi, alquilsulfanilo, oxo, halo, acilo, nitro, hidroxilo, ciano, arilo, alquilarilo, ariloxi, arilsulfanilo, arilamino, carbocicliilo, carbocicliiloxi, carbocicliilitio, carbocicliilamino, heterocicliilo, heterocicliiloxi, heterocicliilamino, heterocicliilitio, y similares. Además, cualquier carbono en el segmento alquílico puede estar sustituido con oxígeno (=O), azufre (=S), o nitrógeno (=NR²²), en el que R²² es -H, un alquilo, acetilo, o aralquilo). Para los compuestos de esta invención, se prefieren típicamente los alquilos inferiores.

El término alquileo se refiere a un grupo alquilo que tiene dos puntos de unión a dos restos (por ejemplo, $\{-\text{CH}_2-\}$, $\{-\text{CH}_2\text{CH}_2-\}$,



5 etc., en el que los corchetes indican los puntos de unión). Los grupos alquileo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

Un grupo aralquilo se refiere a un grupo arilo que está unido a otro resto vía un enlazador de tipo alquileo. Los grupos aralquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término “alcoxi”, como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo que está enlazado a otro resto a través de un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

10 El término “alquilsulfanilo”, como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo que está enlazado a otro resto a través de un átomo de azufre divalente. Los grupos alquilsulfanilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

15 El término “arilsulfanilo”, como se usa aquí, se refiere a un grupo arilo que está enlazado a otro resto a través de un átomo de azufre divalente. Los grupos arilsulfanilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

La expresión “éster alquílico”, como se usa aquí, se refiere a un grupo representado por la fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{32}$, en la que R_{32} es un grupo alquilo. Un éster alquílico inferior es un grupo representado por la fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{32}$, en la que R_{32} es un grupo alquilo inferior.

20 El término “heteroalquilo”, como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más carbonos en la cadena alquílica sustituidos con un $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NR}_{27}-$, en el que R_{27} es H o un alquilo inferior. Los grupos heteroalquílicos pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

25 El término “alquilamino”, como se usa aquí, se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno unido al nitrógeno se ha sustituido por un grupo alquilo. El término “dialquilamino”, como se usa aquí, se refiere a un grupo amino en el que dos átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno se han sustituido por grupos alquilo, en el que los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. Los grupos alquilamino y los grupos dialquilamino pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

30 Como se usa aquí, el término “alqueno” significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado, que tiene típicamente de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquenos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutlenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo, 3-decenilo, y similares. Los grupos alqueno pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

35 Como se usa aquí, el término “alquino” significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado, que tiene típicamente de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los alquinos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo, 9-decinilo, y similares. Los grupos alquino pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

40 Como se usa aquí, el término “cicloalquilo” significa un radical alquilo mono- o policíclico, saturado, que tiene típicamente de 3 a 14 átomos de carbono. Los cicloalquilos representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, adamantili, decahidronaftilo, octahidropentaleno, biciclo[1.1.1]pentanilo, y similares. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

45 Como se usa aquí, el término “cicloalqueno” significa un radical alqueno no aromático cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y que tiene típicamente de 5 a 14 átomos de carbono. Los cicloalquenos representativos incluyen ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, ciclooctatrienilo, ciclooctatetraenilo, ciclodecenilo, ciclodecadienilo, ciclodecatrienilo, y similares. Los grupos cicloalqueno pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa aquí, el término “heterociclo” o “heterociclilo” significa un anillo heterocíclico monocíclico o policíclico (que tiene típicamente 3 a 14 miembros) el cual es un anillo saturado o un anillo no aromático insaturado. Un heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 3 heteroátomos, y un heterociclo de 4 a 14 miembros puede contener de 1 a alrededor de 8 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, que puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo puede estar unido vía cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos representativos incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 4H-piranilo, tetrahidropirindinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidro-tiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares. Un heteroátomo puede estar sustituido con un grupo protector conocido por los expertos normales en la técnica; por ejemplo, el hidrógeno en un nitrógeno puede estar sustituido por un grupo terc-butoxicarbonilo. Además, el heterociclilo puede estar opcional-mente sustituido con uno o más sustituyentes (incluyendo sin li-mitación un halo, un alquilo, o un arilo). En esta definición sólo se contemplan los isómeros estables de tales grupos heterocíclicos sustituidos.

Como se usa aquí, el término “heteroaromático” o “heteroarilo” significa un anillo (o radical del mismo) heteroaromático monocíclico o policíclico que comprende miembros anulares de átomos de carbono y uno o más miembros anulares heteroatómicos (tales como, por ejemplo, oxígeno, azufre o nitrógeno). Típicamente, el anillo heteroaromático tiene de 5 a alrededor de 14 miembros anulares, en el que al menos 1 miembro anular es un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno. En otra realización, el anillo heteroaromático es un anillo de 5 ó 6 miembros, y puede contener de 1 a alrededor de 4 heteroátomos. En otra realización, el sistema de anillo heteroaromático tiene 7 a 14 miembros anulares, y puede contener de 1 a alrededor de 7 heteroátomos. Los heteroarilos representativos incluyen piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolizino, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, piridinilo, tiadiazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, indolizino, imidazopiridinilo, isotiazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, tetrahidroindolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidilo, pirazolo[3,4]pirimidilo o benzo(b)tienilo, y similares. Estos grupos heteroarílicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Un grupo heteroaralquilo se refiere a un grupo heteroarilo que está unido a otro resto vía un enlazador de tipo alquileo. Los grupos heteroaralquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa aquí, el término “halógeno” o “halo” significa -F, -Cl, -Br o -I.

Como se usa aquí, el término “haloalquilo” significa un grupo alquilo en el que uno o más -H están sustituidos por un grupo halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CF₃, -CHF₂, -CCl₃, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH(CH₂CH₂Br)CH₃, -CHICH₃, y similares.

Como se usa aquí, el término “haloalcoxi” significa un grupo alcoxi en el que uno o más -H están sustituidos con un grupo halo. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen -OCF₃ y -OCHF₂.

Los términos “bioisótero” y “sustitución bioisostérica” tienen los mismos significados que los reconocidos generalmente en la técnica. Los bioisóteros son átomos, iones o moléculas en los que las capas periféricas de electrones se pueden considerar sustancialmente idénticas. El término bioisótero se usa habitualmente para significar una porción de una molécula global, en oposición a la propia molécula completa. La sustitución bioisostérica implica usar un bioisótero para sustituir otro con la esperanza de mantener o modificar ligeramente la actividad biológica del primer bioisótero.

En este caso, los bioisóteros son así átomos o grupos de átomos que tienen tamaño, forma y densidad electrónica similares. Los bioisóteros preferidos de ésteres, amidas o ácidos carboxílicos son compuestos que contienen dos sitios para aceptar un enlace de hidrógeno. En una realización, el bioisótero de éster, amida o ácido carboxílico es un anillo heteroarílico monocíclico de 5 miembros, tal como un 1H-imidazolilo opcionalmente sustituido, un oxazolilo opcionalmente sustituido, 1H-tetrazolilo, [1,2,4]triazolilo, o un [1,2,4]oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

Como se usa aquí, los términos “sujeto”, “paciente” y “animal” se usan de forma intercambiable, e incluyen, pero no se limitan a, una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, cerdo enano, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, cobaya y ser humano. El sujeto, paciente o animal preferido es un ser humano.

Como se usa aquí, el término “inferior” se refiere a un grupo que tiene hasta cuatro átomos. Por ejemplo, un “alquilo inferior” se refiere a un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y un “alqueno inferior” o “alquino inferior” se refiere a un radical alqueno o alquino que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Un alcoxi inferior o un alquilsulfanilo inferior se refiere a un alcoxi o a un alquilsulfanilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren típicamente los sustituyentes inferiores.

Cuando un sustituyente particular, tal como un sustituyente alquílico, aparece múltiples veces en una estructura o resto dado, la identidad del sustituyente es independiente en cada caso, y puede ser la misma o diferente de las otras apariciones de ese sustituyente en la estructura o resto. Además, se prefieren sustituyentes individuales en las realizaciones específicas y compuestos ejemplares de esta invención en combinación con otros sustituyentes en los

compuestos de esta invención, incluso si tales sustituyentes individuales no se señalan expresamente como preferidos o no se muestran expresamente en combinación con otros sustituyentes.

Los compuestos de la invención se definen aquí por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando un compuesto se cita tanto por su estructura química como por su nombre químico, y existe un conflicto entre la estructura química y el nombre químico, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

Sustituyentes adecuados para grupos alquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, alquilamino, dialquilamino, alquileo, alqueno, alquino, alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo incluyen cualquier sustituyente que formará un compuesto estable de la invención. Ejemplos de sustituyentes para un alquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, alquilamino, dialquilamino, alquileo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo incluyen un alquilo, un alcoxi, un alquilsulfanilo, un alquilamino, un dialquilamino, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un heterociclilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteraralquilo, un haloalquilo, $-C(O)NR_{23}R_{24}$, $-NR_{25}C(O)R_{26}$, halo, $-OR_{25}$, ciano, nitro, haloalcoxi, $-C(O)R_{25}$, $-NR_{23}R_{24}$, $-SR_{25}$, $-C(O)OR_{25}$, $-OC(O)R_{25}$, $-NR_{25}C(O)NR_{23}R_{24}$, $-OC(O)NR_{23}R_{24}$, $-NR_{25}C(O)OR_{26}$, $-S(O)_pR_{25}$, o $-S(O)_pNR_{23}R_{24}$, en los que R_{23} y R_{24} , para cada aparición, son, independientemente, H, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un heterociclilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, o un heteroaralquilo; o R_{23} y R_{24} , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son un heterociclilo o un heteroarilo; y R_{25} y R_{26} , para cada aparición, son, independientemente, H, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un heterociclilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, o un heteraralquilo;

Además, alquilo, cicloalquilo, alquileo, heterociclilo, y cualquier porción saturada de un grupo alqueno, cicloalqueno, alquino, aralquilo, y heteroaralquilo, también pueden estar sustituidos con =O, =S, =N- R_{22} .

Cuando un grupo heterociclilo, heteroarilo o heteroaralquilo contiene un átomo de nitrógeno, puede estar sustituido o no sustituido. Cuando un átomo de nitrógeno en el anillo aromático de un grupo heteroarílico tiene un sustituyente, el nitrógeno puede ser un nitrógeno cuaternario.

Las elecciones y combinaciones de sustituyentes y variables ideadas por esta invención son sólo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa aquí, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación, y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para que sea útil para los fines detallados aquí (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto). Típicamente, tales compuestos son estables a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad excesiva, durante al menos una semana. Tales elecciones y combinaciones serán manifiestas para los expertos normales en la técnica, y se pueden determinar sin experimentación excesiva.

Excepto que se indique de otro modo, los compuestos de la invención que contienen grupos funcionales reactivos (tales como, sin limitación, restos carboxi, hidroxilo, y amino) también incluyen derivados protegidos de los mismos. "Derivados protegidos" son aquellos compuestos en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con uno o más grupos protectores. Los grupos protectores adecuados para restos carboxi incluyen bencilo, terc-butilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para los grupos amino y amido incluyen acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen bencilo, trimetilsililo (TMS) y similares. Otros grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos normales en la técnica, e incluyen aquellos encontrados en T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

Como se usa aquí, la expresión "compuesto(s) de esta invención" y términos similares se refieren a un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y también incluyen derivados protegidos de los mismos.

Como se usa aquí, y excepto que se indique de otro modo, las expresiones "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureído biohidrolizable" y "análogo de fosfato biohidrolizable" significan una amida, éster, carbamato, carbonato, ureído, o análogo de fosfato, respectivamente, que: 1) no destruye la actividad biológica del compuesto y confiere con ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como captación, duración de la acción, o comienzo de la acción; o 2) es por sí mismo biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en un compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilamidias inferiores, amidas de α -aminoácidos, alcoxiacilamidias, y alquilaminoalquilcarbonilamidias. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo inferior, ésteres alcoxiaciocloxi, ésteres de alquilacilaminoalquilo, y ésteres de colina. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y hete-roaromáticas, y polieteraminas.

Como se usa aquí, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal formada a partir de un ácido y un grupo básico de uno de los compuestos de la Tabla 1. Las sales ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato,

gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y pamoato (*es decir*, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal preparada a partir de un compuesto de la Tabla 1, que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos, tales como sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metal alcalino-térreo, tal como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoníaco, y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o trialkilaminas no sustituidas o hidroxisustituidas; dicitohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alkilaminas inferiores), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris(hidroxi-metil)metilamina, N,N-di-alkilo inferior-N-(hidroxialquilo inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal preparada a partir de un compuesto de la Tabla 1 que tiene un grupo funcional básico, tal como un grupo funcional amino, y un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sulfato de hidrógeno, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucarónico, ácido sacárico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido *p*-toluenosulfónico.

Cuando se nombra un compuesto descrito o se representa mediante estructura, se ha de entender que el compuesto puede existir en formas cristalinas, formas no cristalinas, o una mezcla de las mismas. Los compuestos también pueden mostrar polimorfismo (*es decir*, la capacidad para aparecer en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas son conocidas típicamente como "polimorfos". Se ha de entender que cuando se nombran o representan mediante estructura, los compuestos descritos también incluyen todos sus polimorfos. Como se usa aquí, el término "polimorfo" significa formas cristalinas sólidas de un compuesto de la presente invención o complejo del mismo. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden mostrar diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas. Diferentes propiedades físicas incluyen, pero no se limitan a, estabilidad (*por ejemplo*, al calor o a la luz), compresibilidad y densidad (importante en la formulación y fabricación de producto), y velocidades de disolución (que puede afectar a la biodisponibilidad). Las diferencias en estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (*por ejemplo*, oxidación diferencial, tal como una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando comprende un polimorfo que cuando comprende otro polimorfo) o características mecánicas (*por ejemplo*, los comprimidos se desmenuzan al almacenarlos puesto que un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambas (*por ejemplo*, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la ruptura a humedad elevada). Las diferentes propiedades físicas de los polimorfos pueden afectar a su procesamiento. Por ejemplo, un polimorfo es más propenso a formar solvatos o puede ser más difícil de filtrar o lavar libre de impurezas que otro debido, por ejemplo, a la forma o distribución de tamaños de las partículas del mismo. Además, un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo en ciertas condiciones.

Como se usa aquí, el término "asma" significa una enfermedad, trastorno o afección pulmonar caracterizada por obstrucción reversible de las vías respiratorias, inflamación de las vías respiratorias, y sensibilidad aumentada de las vías respiratorias a una variedad de estímulos.

"Inmunosupresión" se refiere a una alteración de cualquier componente del sistema inmunitario que da como resultado una función inmunitaria disminuida. Esta alteración se puede medir por medios convencionales, incluyendo ensayos de sangre completa de la función linfocítica, detección de la proliferación de linfocitos y evaluación de la expresión de los antígenos de superficie de las células T. Un método específico es el ensayo de respuesta a anticuerpo primario (IgM) anti-glóbulo rojo de oveja (SRBC) (habitualmente denominado como el ensayo de placa). Éste y otros métodos se describen en Luster, M.I., Portier, C., Pait, D.G., White, K.L., Jr., Gennings, C., Munson, A.E., y Rosenthal, G.J. (1992). "Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests". *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18, 200-210. La medida de la respuesta inmunitaria a un inmunógeno dependiente de células T es otro ensayo particularmente útil (Dean, J.H., House, R.V. y Luster, M.I. (2001). "Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals". En *Principles and Methods of Toxicology: Cuarta Edición* (A.W. Hayes, Ed.), p. 1415-1450, Taylor y Francis, Philadelphia, Pensilvania).

Los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar sujetos con trastornos inmunitarios. Como se usa aquí, la expresión "trastorno inmunitario" y expresiones similares significan una enfermedad, trastorno o afección provocados por el sistema inmunitario de un animal, incluyendo trastornos autoinmunitarios. Los trastornos inmunitarios incluyen aquellas enfermedades, trastornos o afecciones que tienen un componente inmunitario, y aquellos que están sustancial o totalmente mediados por el sistema inmunitario. Los trastornos autoinmunitarios son aquellos en los que el propio sistema inmunitario del animal se ataca erróneamente a sí mismo, dirigiéndose de ese modo contra las células, tejidos, y/u órganos del cuerpo del propio animal. Por ejemplo, la reacción autoinmunitaria está dirigida contra el sistema nervioso en esclerosis múltiple, y al intestino en la enfermedad de Crohn. En otros trastornos autoinmunitarios, tales como lupus eritematoso sistémico (lupus), los tejidos y órganos afectados pueden variar entre individuos con la misma enfermedad. Una persona con lupus puede tener afectadas la piel y las articulaciones, mientras que otra puede tener afectadas la piel, el riñón, y los pulmones. Finalmente, el daño a

ciertos tejidos por el sistema inmunitario puede ser permanente, como con la destrucción de células del páncreas productoras de insulina en diabetes mellitus tipo 1. Los trastornos autoinmunitarios específicos que se pueden mejorar usando los compuestos y métodos de esta invención incluyen sin limitación trastornos autoinmunitarios del sistema nervioso (por ejemplo, esclerosis múltiple, miastenia grave, neuropatías autoinmunitarias tales como Guillain-Barré, y uveítis autoinmunitaria), trastornos autoinmunitarios de la sangre (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia perniciosa, y trombocitopenia autoinmunitaria), trastornos autoinmunitarios de los vasos sanguíneos (por ejemplo, arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis tales como granulomatosis de Wegener, y enfermedad de Behcet), trastornos autoinmunitarios de la piel (por ejemplo, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, y vitíligo), trastornos autoinmunitarios del sistema gastrointestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, y hepatitis autoinmunitaria), trastornos autoinmunitarios de las glándulas endocrinas (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 1 o mediada inmunitariamente, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, ooforitis y orquitis autoinmunitarias, y trastorno autoinmunitario de la glándula suprarrenal); y trastornos autoinmunitarios de múltiples órganos (incluyendo enfermedades del tejido conjuntivo y del sistema musculoesquelético) (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías tales como espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjogren). Además, otras enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, tales como la enfermedad del injerto contra el anfitrión y trastornos alérgicos, también están incluidas en la definición aquí de trastornos inmunitarios. Debido a que un número de trastornos inmunitarios están provocados por la inflamación, hay cierto solapamiento entre trastornos que se consideran trastornos inmunitarios y trastornos inflamatorios. Para los fines de esta invención, en el caso de tal trastorno que se solape, se puede considerar o bien un trastorno inmunitario o bien un trastorno inflamatorio. "Uso para el tratamiento de un trastorno inmunitario" se refiere aquí a administrar un compuesto o una composición de la invención a un sujeto, que tiene un trastorno inmunitario, un síntoma de tal enfermedad o una predisposición a tal enfermedad, con el fin de curar, aliviar, alterar, afectar, o prevenir el trastorno autoinmunitario, su síntoma, o su predisposición.

Como se usa aquí, la expresión "trastorno alérgico" significa una enfermedad, afección o trastorno asociado con una respuesta alérgica frente a sustancias normalmente inocuas. Estas sustancias se pueden encontrar en el entorno (tales como contaminantes del aire de interiores y aeroalérgenos), o pueden ser no medioambientales (tales como aquellos que provocan alergias dermatológicas o alimentarias). Los alérgenos pueden entrar en el cuerpo a través de un número de rutas, incluyendo inhalación, ingestión, contacto con la piel, o inyección (incluyendo la picadura de un insecto). Muchos trastornos alérgicos están relacionados con atopía, una predisposición a generar el anticuerpo alérgico IgE. Debido a que IgE es capaz de sensibilizar a los mastocitos en cualquier parte del cuerpo, los individuos atópicos expresan a menudo la enfermedad en más de un órgano. Para los fines de la invención, los trastornos alérgicos incluyen cualquier hipersensibilidad que se produce con la reexposición al alérgeno sensibilizador, lo que a su vez provoca la liberación de mediadores inflamatorios. Los trastornos alérgicos incluyen, sin limitación, rinitis alérgica (por ejemplo, fiebre del heno), sinusitis, rinosinusitis, otitis media crónica o recurrente, reacciones a fármacos, reacciones a picaduras de insectos, reacciones al látex, conjuntivitis, urticaria, anafilaxis y reacciones anafilactoides, dermatitis atópica, asma y alergias alimentarias.

Los compuestos de esta invención se pueden usar para prevenir o tratar sujetos con trastornos inflamatorios. Como se usa aquí, un "trastorno inflamatorio" significa una enfermedad, trastorno o afección caracterizada por inflamación del tejido corporal, o que tiene un componente inflamatorio. Aquellos incluyen respuestas inflamatorias locales e inflamación sistémica. Los ejemplos de tales trastornos inflamatorios incluyen: rechazo de trasplante, incluyendo rechazo de injerto de piel; trastornos inflamatorios crónicos de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con la resorción ósea aumentada; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett, y enfermedad de Crohn; trastornos pulmonares inflamatorios tales como asma, síndrome disneico del adulto, y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; trastornos inflamatorios del ojo, incluyendo distrofia de la córnea, tracoma, oncocerciasis, uveítis, oftalmítis y endoftalmítis simpática; trastornos inflamatorios crónicos de las encías, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; trastornos inflamatorios de la piel, que incluyen esclerodermatitis, psoriasis y eccema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, que incluyen enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomiелitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis vírica o autoinmunitaria; trastornos autoinmunitarios, vasculitis por complejos inmunitarios, lupus sistémico y eritematoso; lupus eritematoso sistémico (SLE); y enfermedades inflamatorias del corazón tales como cardiomiopatía, enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, aterosclerosis; así como otras diversas enfermedades con componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia; insuficiencia hepática crónica, trauma cerebral y de la médula espinal y cáncer. También puede haber una inflamación sistémica del organismo, ejemplificada por choque por bacterias grampositivas o gramnegativas, choque hemorrágico o anafiláctico, o choque inducido por quimioterapia frente al cáncer en respuesta a citocinas proinflamatorias, por ejemplo choque asociado con citocinas proinflamatorias. Tal choque se puede inducir, por ejemplo, mediante un agente quimioterapéutico usado en la quimioterapia contra el cáncer. "Tratamiento de un trastorno inflamatorio" se refiere aquí a administrar un compuesto o una composición de la invención a un sujeto, quien tiene un trastorno inflamatorio, un síntoma de tal trastorno o una predisposición a tal enfermedad, con el fin de curar, aliviar, alterar, afectar, o prevenir el trastorno inflamatorio, su síntoma, o su predisposición.

Una "cantidad eficaz" es la cantidad de compuesto en la que se logra un resultado beneficioso cuando el compuesto se administra a un sujeto, o, como alternativa, la cantidad de compuesto que posee una actividad deseada in vivo o in vitro. En el caso de trastornos inflamatorios y trastornos autoinmunitarios, un resultado clínico beneficioso incluye la reducción en el grado o gravedad de los síntomas asociados con la enfermedad o trastorno, y/o un incremento en la longevidad y/o calidad de vida del sujeto en comparación con la ausencia del tratamiento. La cantidad precisa de compuesto administrado a un sujeto dependerá del tipo y gravedad de la enfermedad o afección, y de las características del sujeto, tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a fármacos. También dependerá del grado, gravedad y tipo de trastorno inflamatorio, trastorno autoinmunitario, trastorno alérgico, o del grado de inmunosupresión buscado. El experto será capaz de determinar las dosis apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Las cantidades eficaces de los compuestos descritos oscilan típicamente entre alrededor de 1 mg/m² por día y alrededor de 10 gramos/m² por día, y preferiblemente entre 10 mg/m² por día y alrededor de 1 gramo/m².

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces, y, por lo tanto, existen como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (*es decir*, isómeros geométricos), enantiómeros, o diastereómeros. Según esta invención, las estructuras químicas representadas aquí, que incluyen los compuestos de esta invención, engloban todos los enantiómeros y estereoisómeros correspondientes de los compuestos, esto es, tanto la forma estereómeramente pura (*por ejemplo*, geoméricamente pura, enantioméricamente pura, o diastereoméricamente pura) como mezclas enantioméricas, diastereoméricas, e isómeras geométricas. En algunos casos, un enantiómero, diastereómero, o isómero geométrico poseerá actividad superior o una toxicidad o perfil cinético mejorado en comparación con los otros. En esos casos, se prefieren tales enantiómeros, diastereómeros, e isómeros geométricos de un compuesto de esta invención.

La expresión "inhibir la producción de IL-2" y expresiones similares significan inhibir la síntesis de IL-2 (por ejemplo inhibiendo la transcripción (expresión del ARNm) o traducción (expresión de la proteína)) y/o inhibiendo la secreción de IL-2 en una célula que tiene la capacidad para producir y/o segregar IL-2 (por ejemplo, linfocito T). Igualmente, la expresión "inhibir la producción de IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- α o INF- γ " significa inhibir la síntesis (por ejemplo inhibiendo la transcripción, o traducción) y/o inhibir la secreción en una célula que tiene la capacidad para producir y/o segregar estas citocinas.

Como se usa aquí, una composición que comprende "sustancialmente" un compuesto significa que la composición contiene más de alrededor de 80% en peso, más preferiblemente más de alrededor de 90% en peso, incluso más preferiblemente más de alrededor de 95% en peso, y lo más preferible más de alrededor de 97% en peso del compuesto.

Como se usa aquí, una composición que está "sustancialmente libre" de un compuesto significa que la composición contiene menos de alrededor de 20% en peso, más preferiblemente menos de alrededor de 10% en peso, incluso más preferiblemente menos de 5% en peso, y lo más preferible menos de alrededor de 3% en peso del compuesto.

Como se usa aquí, una reacción que está "sustancialmente terminada" significa que la reacción contiene más de alrededor de 80% en peso del producto deseado, más preferiblemente más de alrededor de 90% en peso del producto deseado, incluso más preferiblemente más de alrededor de 95% en peso del producto deseado, y lo más preferible más de alrededor de 97% en peso del producto deseado.

Como se usa aquí, una mezcla racémica significa alrededor de 50% de un enantiómero y alrededor de 50% de su enantiómero correspondiente con relación a todos los centros quirales en la molécula. La invención engloba todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas, y racémicas de los compuestos de la Tabla 1.

Las mezclas enantiómeras y diastereómeras se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes por métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía de líquidos de altas prestaciones en fase quiral, cristalizando el compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalizando el compuesto en un disolvente quiral. Los enantiómeros y diastereómeros también se pueden obtener a partir de intermedios, reactivos y catalizadores diastereómera o enantioméricamente puros, mediante métodos de síntesis asimétrica bien conocidos.

Cuando se administran a un paciente, *por ejemplo* a un animal no humano para uso veterinario o para mejora del ganado, o a un ser humano para uso clínico, los compuestos de la invención se administran típicamente en forma aislada, o como la forma aislada en una composición farmacéutica. Como se usa aquí, "aislada" significa que los compuestos de la invención están separados de otros componentes de (a) una fuente natural, tal como una planta o célula, preferiblemente cultivo bacteriano, o (b) una mezcla de reacción química orgánica sintética. Preferiblemente, vía técnicas convencionales, los compuestos de la invención se purifican. Como se usa aquí, "purifican" significa que, cuando se aísla, el aislado contiene al menos 95%, preferiblemente al menos 98%, de un compuesto individual de la invención por peso del aislado.

Sólo se contemplan aquellas elecciones y combinaciones de sustituyentes que den como resultado una estructura estable. Tales elecciones y combinaciones serán manifiestas para los expertos normales en la técnica, y se pueden determinar sin experimentación excesiva.

- 5 La invención se puede entender de forma más completa haciendo referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitantes de la invención.

REALIZACIONES ESPECÍFICAS

La invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas que son particularmente útiles para la inmunosupresión o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias, trastornos inmunitarios, y trastornos alérgicos.

En una realización, la invención se refiere a compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

- 10 2,6-difluoro-N-(4-(5-(isoxazol-5-il)-3-metiltiofen-2-il)fenil)benzamida;
 2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida;
 2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida;
 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida;
- 15 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida;
 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida;
 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida;
 2,6-difluoro-N-(6-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-3-il)benzamida;
 N-(4-(5-(1H-imidazol-5-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida;
- 20 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(4-metilpiridin-3-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida;
 N-(4-(5-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida;
 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 N-(5-(5-(1H-imidazol-5-il)-2-metiltiofen-3-il)piridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida;
 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida;
- 25 3-metil-N-(5-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)isonicotinamida;
 N-(4-(5-(4-cloropiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida;
 2,6-difluoro-N-(4-(5-(4-metoxipiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)benzamida;
 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida;
 hidrocloreto de 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida; o
- 30 N-(4-(5-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida;
 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto, la invención es 2,6-difluoro-N-(4-(5-(isoxazol-5-il)-3-metiltiofen-2-il)fenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 En un aspecto, la invención es 2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la invención es 2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la invención es 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 En un aspecto, la invención es 2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la invención es 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la invención es 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un aspecto, la invención es 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la invención es 2,6-difluoro-N-(6-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-3-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En un aspecto, la invención es N-(4-(5-(1H-imidazol-5-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la invención es 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(4-metilpiridin-3-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la invención es N-(4-(5-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En un aspecto, la invención es 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la invención es N-(5-(5-(1H-imidazol-5-il)-2-metiltiofen-3-il)piridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En un aspecto, la invención es 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la invención es 3-metil-N-(5-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)isonicotinamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la invención es N-(4-(5-(4-cloropiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En un aspecto, la invención es 2,6-difluoro-N-(4-(5-(4-metoxipiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la invención es 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En un aspecto, la invención es hidrocloreuro de 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la invención es N-(4-(5-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Todas las características, realizaciones específicas y sustituyentes particulares descritos aquí se pueden combinar en cualquier combinación. Cada característica, realización o sustituyente descrito en esta memoria descriptiva se puede sustituir por una característica, realización o sustituyente que sirva para el mismo fin, uno equivalente, o un fin similar. En el caso de compuestos químicos, los valores específicos para las variables (por ejemplo, valores mostrados en los compuestos ejemplares descritos aquí) en cualquier fórmula química descrita aquí se pueden combinar en cualquier combinación que dé como resultado una estructura estable. Además, los valores específicos (ya sea preferidos o no) para sustituyentes en un tipo de estructura química se pueden combinar con valores para otros sustituyentes (ya sea preferidos o no) en el mismo tipo de estructura química o en un tipo diferente. De este modo, excepto que se señale expresamente de otro modo, cada característica, realización o sustituyente descrito es sólo un ejemplo de una serie genérica de características, realizaciones o sustituyentes equivalentes o similares.

45 En algunas realizaciones, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo, y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para uso en inmunosupresión, o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias, afecciones alérgicas y trastornos inmunitarios.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en inmunosupresión, o para uso en el tratamiento o prevención de afecciones inflamatorias, trastornos inmunitarios, o trastornos alérgicos en un paciente que lo necesite.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en inmunosupresión, o para uso en el tratamiento o prevención de afecciones inflamatorias, trastornos inmunitarios, o trastornos alérgicos en un paciente que lo necesite.

5 En algunas realizaciones, los compuestos de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son particularmente útiles para inhibir la activación (por ejemplo, la activación en respuesta a un antígeno) de células inmunitarias (por ejemplo, células T y/o células B), y/o la proliferación de células T y/o de células B. Los indicadores de la activación de células inmunitarias incluyen la secreción de IL-2 por células T, la proliferación de células T y/o células B, y similares. En una realización, se inhibe la activación de células inmunitarias y/o la proliferación de
10 células T y/o células B en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) administrando al mamífero (por ejemplo, un ser humano), un compuesto de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, los compuestos de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden inhibir la producción de ciertas citocinas que regulan la activación de células inmunitarias. Por ejemplo, los compuestos de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden inhibir la producción de
15 IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α , y sus combinaciones. En una realización, se inhibe la producción de citocinas en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) administrando al mamífero (por ejemplo un ser humano), un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

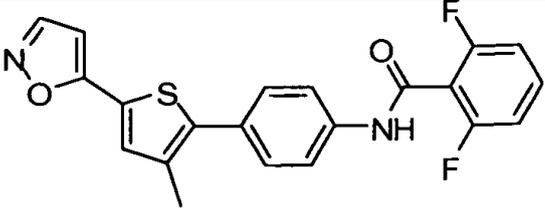
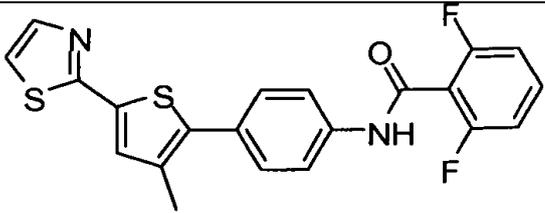
En algunas realizaciones, los compuestos de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden modular la actividad de uno o más canales iónicos implicados en la activación de células inmunitarias, tales como los canales iónicos CRAC. En algunas realizaciones, un compuesto de la Tabla 1, puede inhibir el influjo de iones calcio al interior de una célula inmunitaria (por ejemplo, células T, células B, y/o mastocitos) inhibiendo la acción de los canales iónicos CRAC. En general, una disminución en la corriente I_{CRAC} al poner en contacto una célula con el compuesto es un indicador de que el compuesto inhibe los canales iónicos CRAC. La corriente de I_{CRAC} se puede medir, por ejemplo, usando una técnica de pinzamiento zonal, que se describe con más detalle en los ejemplos más abajo. En algunas realizaciones, un compuesto de la Tabla 1, modula un canal iónico en un mamífero (por ejemplo, un ser humano). En algunas realizaciones, se inhibe la actividad de uno o más canales iónicos en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) administrando al mamífero (por ejemplo, un ser humano), un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

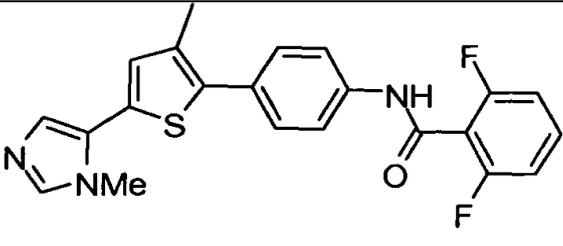
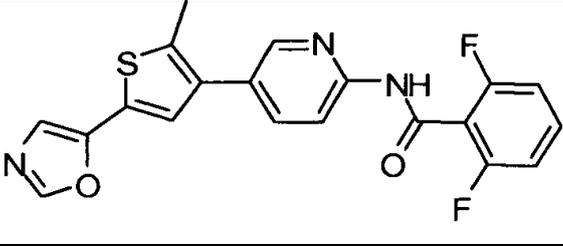
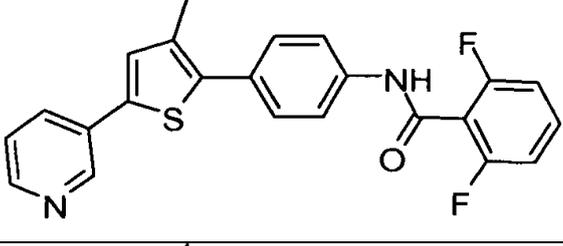
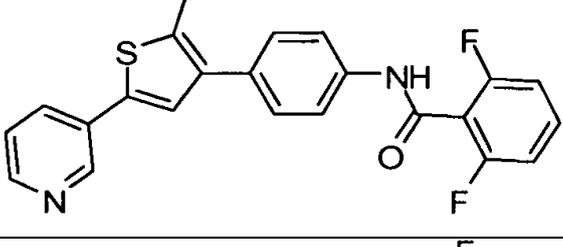
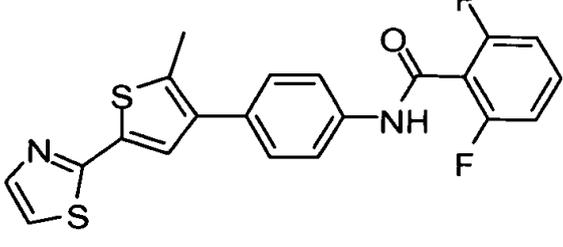
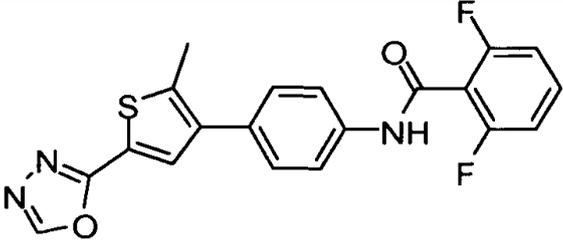
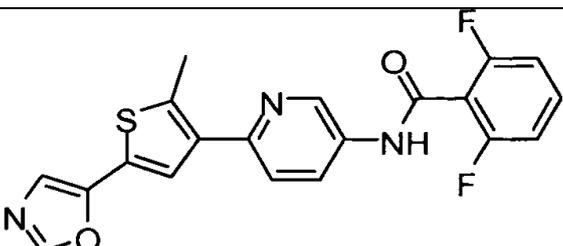
En algunas realizaciones, los compuestos de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden inhibir la desgranulación de mastocitos. La inhibición de la desgranulación de mastocitos se puede determinar como se describe en la sección experimental aquí o mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, la desgranulación de mastocitos se inhibe en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) administrando al mamífero (por ejemplo, un ser humano), un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

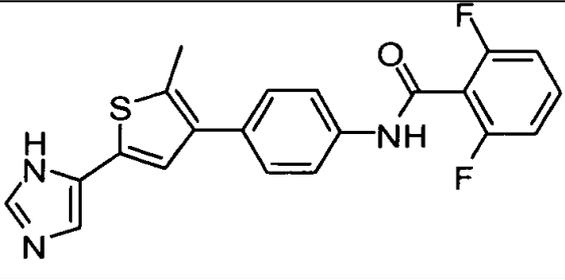
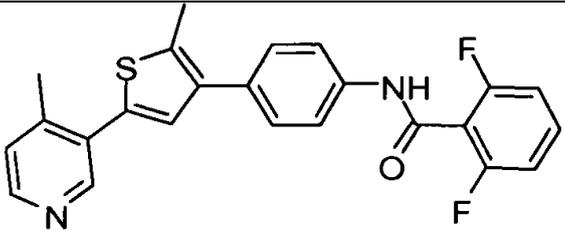
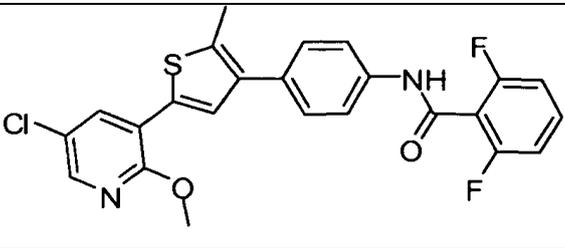
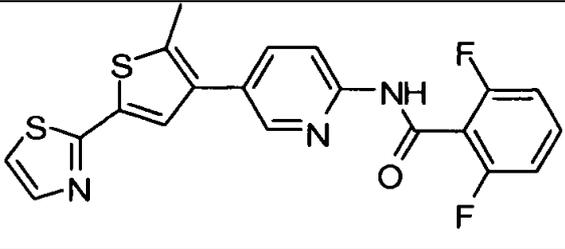
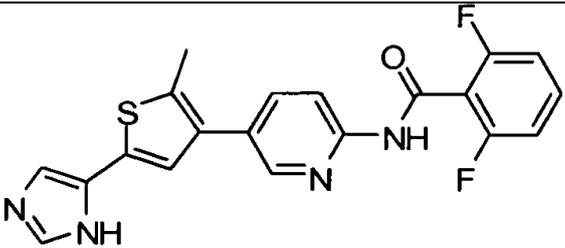
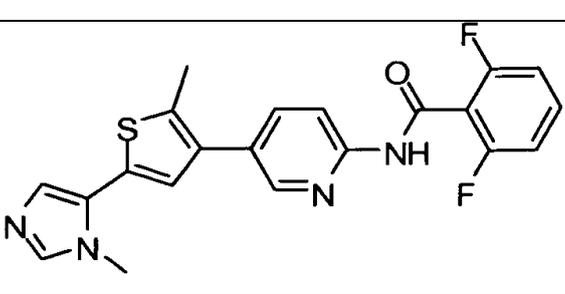
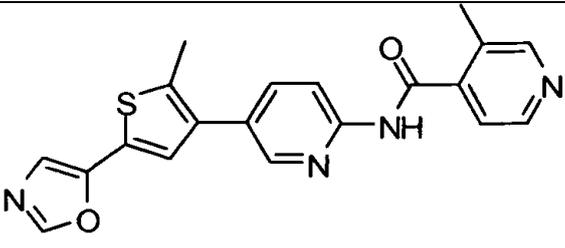
35 COMPUESTOS EJEMPLARES DE LA INVENCIÓN

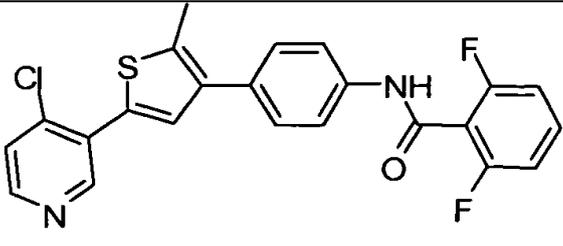
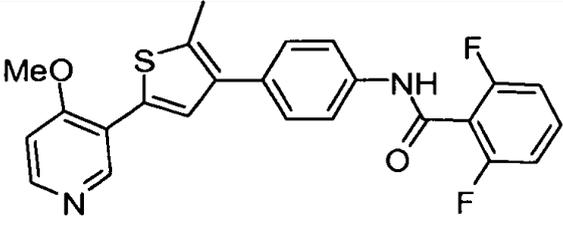
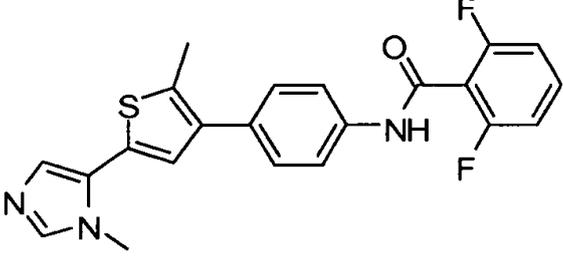
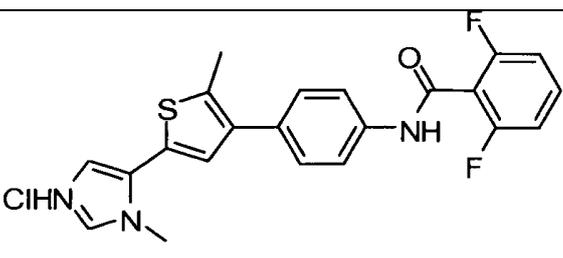
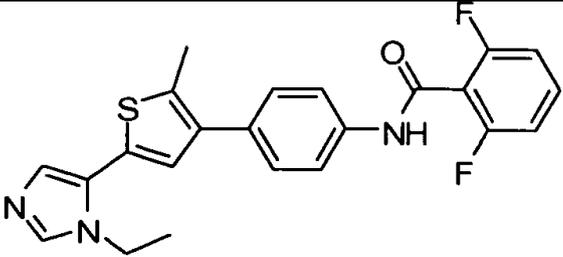
Los compuestos ejemplares de la invención se representan en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Nº	Estructura	Nombre
1		2,6-difluoro-N-(4-(5-(isoxazol-5-il)-3-metiltiofen-2-il)fenil)benzamida
2		2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida
3		2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida

		
5		2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida
6		2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida
7		2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida
8		2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida
9		2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida
10		2,6-difluoro-N-(6-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-3-il)benzamida

11		N-(4-(5-(1H-imidazol-5-yl)-2-methylthiophen-3-yl)fenil)-2,6-difluorobenzamida
12		2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(4-metilpiridin-3-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida
13		N-(4-(5-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-methyltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida
14		2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida
16		N-(5-(5-(1H-imidazol-5-il)-2-methyltiofen-3-il)piridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida
17		2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida
18		3-metil-N-(5-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)isonicotinamida

19		N-(4-(5-(4-cloropiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida
20		2,6-difluoro-N-(4-(5-(4-metoxipiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)benzamida
23		2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida
24		Hidrocloruro de 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida
25		N-(4-(5-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida

MECANISMO DE ACCIÓN

La activación de los linfocitos T en respuesta a un antígeno depende de las oscilaciones del ion calcio. Las oscilaciones del ion calcio en linfocitos T están activadas mediante la estimulación del receptor antigénico de células T, e implican el influjo de iones calcio a través del canal de Ca^{2+} activado por la liberación de Ca^{2+} (CRAC) operado por el almacén. Además, también se ha mostrado que la desgranulación de mastocitos inducida por antígenos es iniciada por influjo de iones calcio. Aunque la estructura molecular del canal iónico CRAC no se ha identificado, existe un perfil electrofisiológico detallado del canal. De este modo, la inhibición de los canales iónicos CRAC se puede medir midiendo la inhibición de la corriente I_{CRAC} . Las oscilaciones del ion calcio en células T se han implicado en la activación de varios factores de transcripción (por ejemplo, NFAT, Oct/Oap y NFκB), que son críticos para la activación de las células T (Lewis, Biochemical Society Transactions (2003), 31:925-929). Sin desear estar atados por ninguna teoría, se cree que debido a que los compuestos de la invención inhiben la actividad de los canales iónicos CRAC, inhiben la activación de células inmunitarias.

MÉTODO DE TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

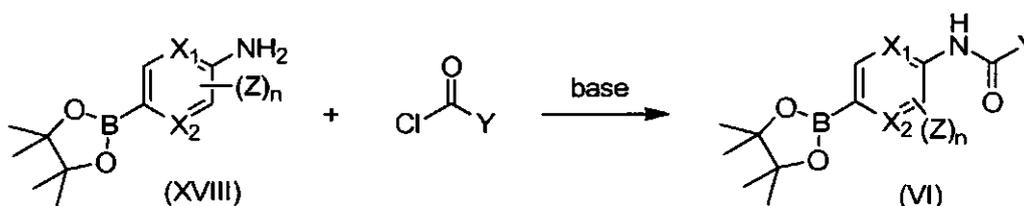
Según la invención, se administra una cantidad eficaz de un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que necesite inmunosupresión o que necesite tratamiento o prevención de una afección inflamatoria, un trastorno inmunitario, o un trastorno alérgico. Tales pacientes pueden no haber recibido tratamiento previo, o pueden experimentar una respuesta parcial o ninguna respuesta a las terapias convencionales.

La sensibilidad de una afección inflamatoria, trastorno inmunitario o trastorno alérgico particular en un sujeto se puede medir directamente (por ejemplo, midiendo los niveles de sangre de citocinas inflamatorias (tales como IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- α , IFN- γ y similares) tras la administración de un compuesto de esta invención), o se pueden inferir basándose en la comprensión de la etiología y progresión de la enfermedad. Los compuestos de la Tabla 1, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden evaluar *in vitro* o *in vivo* para determinar la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes del uso en seres humanos. Por ejemplo, se pueden usar los modelos de animales conocidos de afecciones inflamatorias, trastornos inmunitarios o trastornos alérgicos para demostrar la seguridad y eficacia de los compuestos de esta invención.

15 PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE LA INVENCION

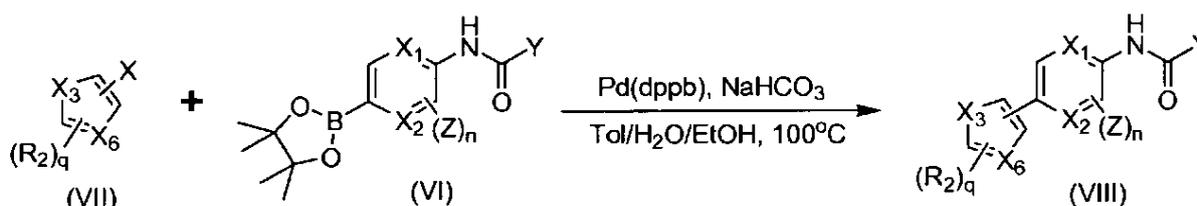
En general, los compuestos fenílico y piridinílico de la invención que tienen ligadores amídicos se preparan poniendo en contacto un derivado de [1,3,2]dioxaborolan-2-il-fenilo o -piridinilo (XVIII) con un cloruro de ácido (XVI) en presencia de una base para formar un compuesto intermedio (VI) que tiene un enlace amídico (véase el Esquema I). Típicamente, en esta reacción se usa un disolvente aprótico y una base aprótica.

20 Esquema I



El intermedio (VI) se hace reaccionar entonces con un derivado halo-heteroarílico (VII) en presencia de un catalizador de paladio y una base (reacción de acoplamiento de Suzuki) para formar un compuesto fenílico o piridinílico de la invención que tiene ligadores amídicos (VIII) (véase el Esquema II).

25 Esquema II

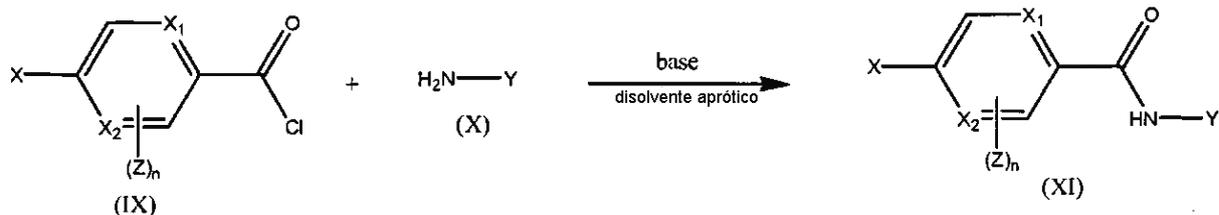


X es un halo

X₆ es X₄ o X₅

Los compuestos fenílicos o piridinílicos de la invención que tienen un ligador amídico en los que el grupo amina está unido a Y y el grupo carbonilo está unido al anillo fenílico o piridinílico se pueden preparar haciendo reaccionar cloruro de 4-halo-benzoílo o un cloruro de 5-halo-piridin-2-carbonilo (IX) con un derivado amínico (X) en presencia de una base para formar un compuesto intermedio (XI) (véase el Esquema III).

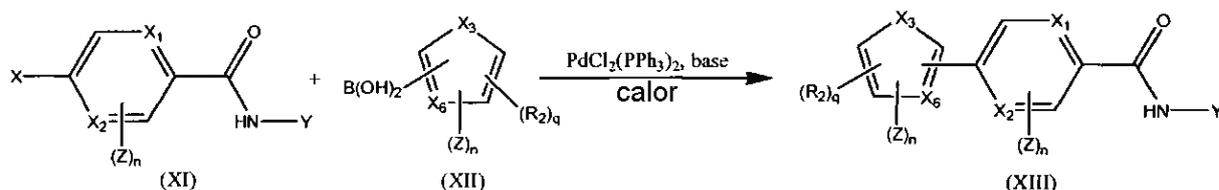
Esquema III



El intermedio (XI) se hace reaccionar entonces con un derivado de ácido bórico (XII) en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$ y una base (reacción de acoplamiento de Suzuki, como en el Esquema IV) para formar un compuesto fenílico o piridinílico de la invención (XIII).

5

Esquema IV



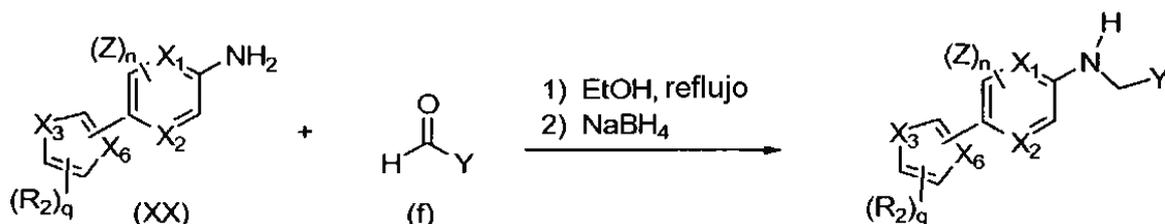
Los compuestos de la invención en los que L es -NHC(S)- o -C(S)NH- se pueden preparar tratando compuestos que tienen un ligador amídico con el reactivo de Lawesson.

10

Los compuestos de la invención que tienen ligadores $\text{-CH}_2\text{-NH-}$ o $\text{-NH-CH}_2\text{-}$ se pueden preparar poniendo en contacto compuestos que tienen ligadores -NHC(S)- o -C(S)NH- con Ni Raney. Como alternativa, los compuestos de la invención que tienen un ligador $\text{-CH}_2\text{-NH-}$ o $\text{-NH-CH}_2\text{-}$ se pueden preparar reduciendo un compuesto que tiene un ligador -C(O)-NH- o -NH-C(O)- , respectivamente, con, por ejemplo, borohidruro de sodio. Como alternativa, los compuestos que tienen ligadores $\text{-NHCH}_2\text{-}$ se pueden preparar haciendo reaccionar aldehído (f) con amina (XX) seguido de la reducción de la base de Shift con borohidruro de sodio como se muestra en el Esquema IVa (véase la Solicitud de Patente U.S. nº 10/897.681, presentada el 22 de julio de 2004).

15

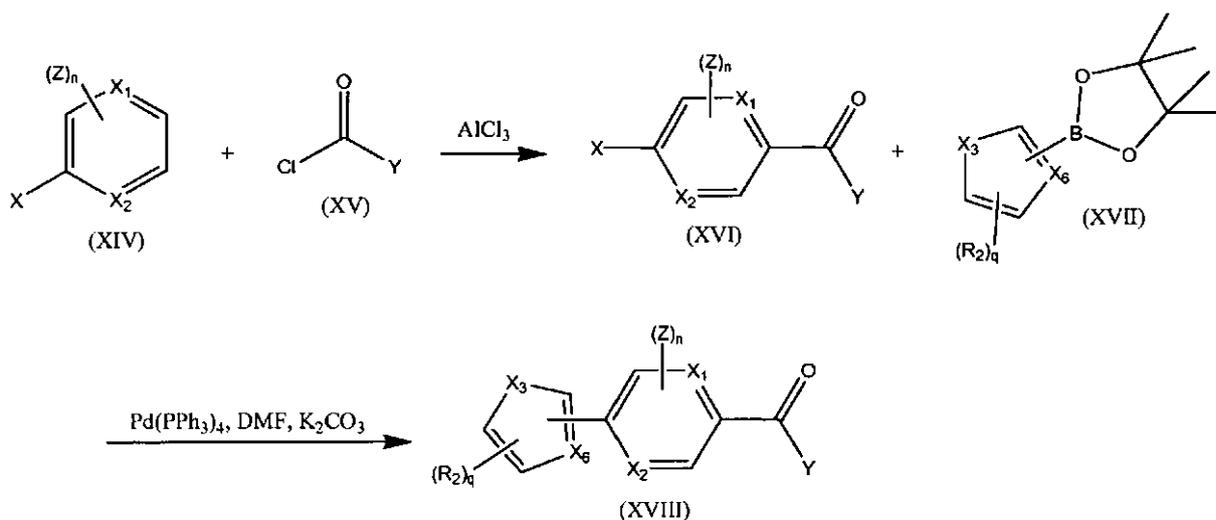
Esquema IVa



20

Los compuestos de la invención que tienen ligadores -C(O)- se pueden preparar mediante una reacción de acilación de Friedel-Craft haciendo reaccionar un derivado halo-fenílico o halo-piridinílico (XIV) con un cloruro de ácido (XV) en presencia de AlCl_3 para formar un intermedio que entonces se puede hacer reaccionar con un [1,3,2]dioxaborolan-2-il-heteroarilo (XVI) en presencia de un catalizador de paladio y una base para formar un compuesto de la invención que tiene un ligador carbonílico (XVII) (véase el Esquema V).

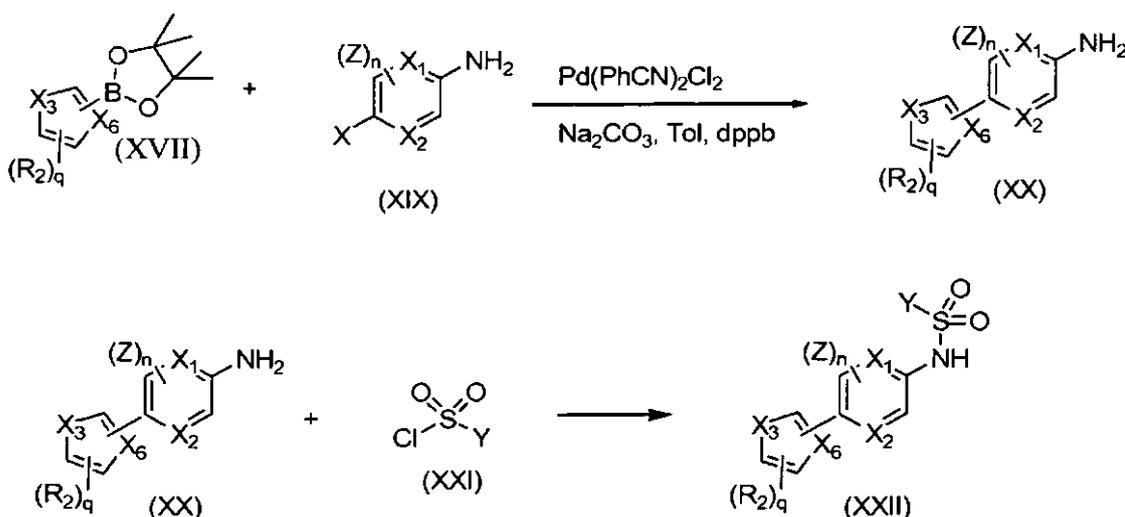
Esquema V



Los compuestos de la invención que tienen -C(S)- se pueden preparar a partir de compuestos que tienen ligadores carbonílicos al tratarlos con el reactivo de Lawesson o P₂S₅ en piridina.

5 Los compuestos de la invención que tienen un ligador sulfonamídico (XXII) se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado amínico (XX), que se prepara mediante un método análogo como se describe en el Esquema II, con un derivado de cloruro de sulfonilo (XXI) como se muestra en el Esquema VI. Típicamente, el derivado amínico (XX) se disuelve en un disolvente polar, tal como un alcohol, y se añade el derivado de cloruro de sulfonilo (XXI). La reacción se calienta típicamente a alrededor de 50°C hasta alrededor de 100°C.

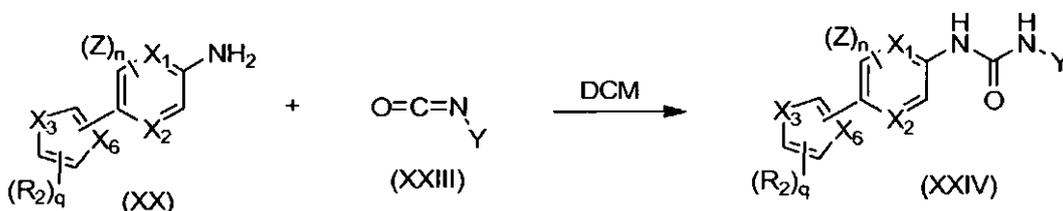
Esquema VI



10

Los compuestos de la invención que tienen un ligador de urea (XXIV) se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado amínico (XX) con un isocianato (XXIII) como se muestra en el Esquema VII. Típicamente, el derivado amínico (XX) se disuelve en un disolvente aprótico no polar, tal como diclorometano (DCM), al que se añade isocianato (XXIII) a temperatura ambiente. La reacción se agita típicamente durante alrededor de 5 minutos a
15 alrededor de 1 hora para dar un compuesto de la invención que tiene un ligador de urea (XXIV).

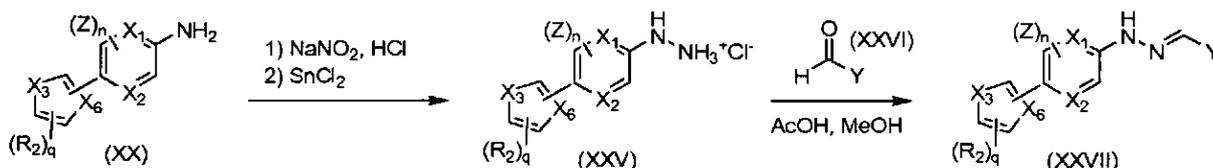
Esquema VII



Los compuestos de la invención que tienen un ligador de tiourea (-NHC(S)NH-) se pueden preparar tratando compuestos que tienen un ligador de urea con el reactivo de Lawesson.

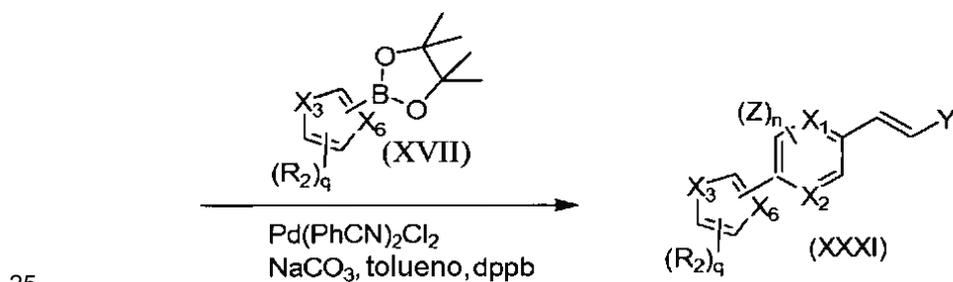
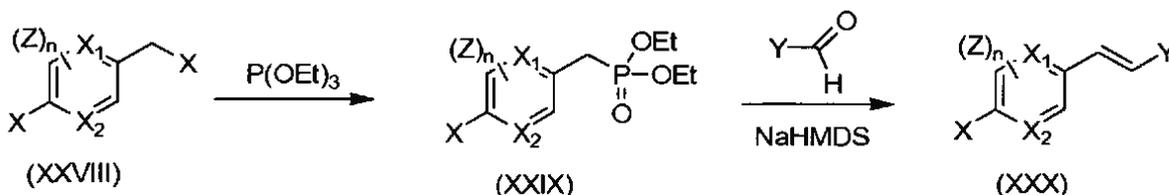
Los compuestos de la invención que tienen un ligador hidrazinílico (-NH-N=CH-) se pueden preparar añadiendo una disolución acuosa de NaNO₂ (1 eq.) a una disolución de derivado amínico (XX) (1 eq.) en HCl concentrado a alrededor de 0°C. Después de que la disolución se agita a alrededor de 0°C durante alrededor de 15 minutos hasta alrededor de 1 hora, entonces se añaden 2,4 eq. de SnCl₂ en HCl concentrado, y la reacción se agita a alrededor de 0°C durante alrededor de 1 hora para dar un intermedio de cloruro de hidrazinio (XXV). El intermedio del cloruro de hidrazinio (XXV) se disuelve en ácido acético y un alcohol, tal como metanol, y se añade un aldehído (XXVI). La reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de una hora para dar un compuesto de la invención que tiene un ligador hidrazinílico (XXVII) (véase el Esquema VIII).

Esquema VIII



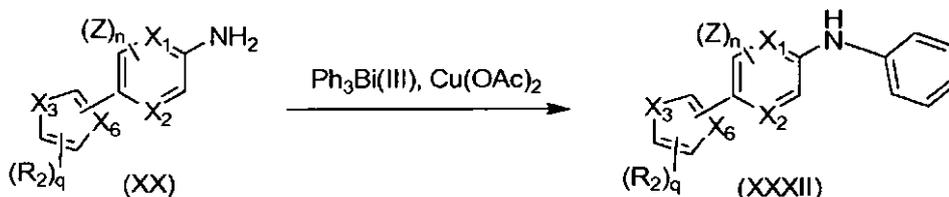
Los compuestos de la invención que tienen un ligador de doble enlace se pueden preparar calentando una mezcla de un haluro de 4-halo-bencilo o una halometil-halo-piridina (XXVIII) y un fosfito de trialquilo, tal como fosfato de trietilo, en un disolvente aprótico no polar, para formar un derivado de fosfato de dialquilo (XXIX). El derivado de fosfato de dialquilo (XXIX) se disuelve entonces en un disolvente aprótico polar, tal como un éter, y se enfría hasta alrededor de -25°C a alrededor de -78°C, y se añade hexametildisilazano de sodio (NaHMDS). Después de alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 30 minutos, se añade un aldehído, y la disolución se agita durante alrededor de 15 minutos a alrededor de 1 hora y después se deja calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción se paraliza con una disolución acuosa de cloruro de amonio para formar el intermedio alquénico (XXX). El intermedio alquénico (XXX) se acopla entonces con éster de ácido cicloalquilenborónico (XVII) de manera similar a como se describe en el Esquema II para formar un compuesto de la invención que tiene un ligador de doble enlace (XXXI) (véase el Esquema IX).

Esquema IX



Los compuestos que tienen un ligador amínico (XXXII) se pueden preparar agitando una mezcla de un derivado amínico (XX) (1 equ.), trifenilbismutino (III) (1,1-1,5 equ.) y Cu(OAc)₂ (1,1-1,5 equ.) en diclorometano a temperatura ambiente durante alrededor de 2-12 horas (véase el Esquema X).

Esquema X



COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención comprenden uno o más ingredientes activos en cantidades relativas y formulados de tal manera que una composición farmacéutica o forma de dosificación dada se puede usar para la inmunosupresión o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias, trastornos inmunitarios y trastornos alérgicos. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación preferidas comprenden un compuesto de la Tabla 1, o un profármaco farmacéuticamente aceptable, sal del mismo, opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

Las formas de dosificación unitaria individuales de la invención son adecuadas para la administración oral, mucosal (*por ejemplo*, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (*por ejemplo*, subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular, o intraarterial), o transdérmica a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; cápsulas oblongas; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas; sellos; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; vendas; cremas; escayolas; disoluciones; parches; aerosoles (*por ejemplo*, pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (*por ejemplo*, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), disoluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (*por ejemplo*, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de las formas de dosificación de la invención variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación adecuada para administración mucosal puede contener una cantidad de ingrediente o ingredientes activos más pequeña que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma indicación. Este aspecto de la invención será fácilmente manifiesto para los expertos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de farmacia, y aquí se proporcionan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. El hecho de que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, la manera en la que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales, tales como comprimidos, pueden contener excipientes no adecuados para uso en formas de dosificación parenterales.

La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede ser acelerada por algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen a agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias (*por ejemplo*, N-desmetilvenlafaxina y N,N-didesmetilvenlafaxina) son particularmente susceptibles a tal descomposición acelerada. En consecuencia, esta invención engloba composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca lactosa, si es que la contienen. Como se usa aquí, la expresión "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para incrementar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo. Las composiciones de la invención libres de lactosa pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la Farmacopea U.S. (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/carga, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación libres de lactosa preferidas comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, y estearato de magnesio.

La invención engloba además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (*por ejemplo*, 5%) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como medio de simular un almacenamiento a largo plazo a fin de determinar las características tales como período de caducidad o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, *por ejemplo*, Jens T. Carstensen (1995) Drug Stability: Principles & Practice, 2ª. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. De este modo, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran

importancia puesto que la humedad y/o la condensación se encuentran habitualmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, transporte y uso de formulaciones.

5 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o de bajo contenido de humedad, y condiciones de baja condensación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con condensación y/o humedad durante la fabricación, envasado, y/o almacenamiento.

10 Una composición farmacéutica anhidra se debería de preparar y almacenar de manera que se mantenga la naturaleza anhidra. En consecuencia, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua, de forma que se pueden incluir en kits de formulario adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas metálicas herméticamente selladas, plásticos, recipientes con dosis unitarias (*por ejemplo*, viales), paquetes de blíster, y paquetes de tiras.

15 La invención engloba además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad mediante la cual se descompondrá un ingrediente activo. Tales compuestos, que se denominan aquí como "estabilizador", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones del pH, o tampones salinos.

20 Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitarse a, la vía mediante la cual se van a administrar a pacientes. Sin embargo, las formas de dosificación típicas de la invención comprenden un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 1000 mg, preferiblemente en una cantidad desde alrededor de 50 mg hasta alrededor de 500 mg, y lo más preferible en una cantidad desde alrededor de 75 mg hasta alrededor de 350 mg. La dosis diaria total típica de un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede oscilar desde alrededor de 0,001 mg hasta alrededor de 5000 mg por día, preferiblemente en una cantidad desde alrededor de 0,01 mg hasta alrededor de 1500 mg por día, más preferiblemente desde alrededor de 0,01 mg hasta alrededor de 1000 mg por día. Está dentro de la pericia de la técnica determinar la dosis y forma de dosificación apropiada para un paciente dado.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORALES

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para la administración oral se pueden presentar como formas de dosificación discretas, tales como, pero sin limitarse a, comprimidos (*por ejemplo*, comprimidos masticables), cápsulas oblongas, cápsulas, y líquidos (*por ejemplo*, jarabes con sabores). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y se pueden preparar por métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase *generalmente*, Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA.

35 Las formas de dosificación orales de la invención típicas se preparan combinando el ingrediente o ingredientes activos en una mezcla con al menos un excipiente según técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para uso en formas de dosificación líquidas o en aerosol orales incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para uso en formas de dosificación orales sólidas (*por ejemplo*, polvos, comprimidos, cápsulas, y comprimidos oblongos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, y agentes disgregantes.

45 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación unitaria orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales formas de dosificación se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después conformando el producto en la presentación deseada si es necesario.

50 Por ejemplo, un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeo. Los comprimidos prensados se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma que fluye libremente, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden obtener moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

55 Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en formas de dosificación orales de la invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, disgregantes, y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de

patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (*por ejemplo*, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (*por ejemplo*, n^{os} 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y sus mezclas.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y sus mezclas. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, vendida como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de bajo contenido de humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103J y Starch 1500 LM.

Los ejemplos de cargas adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y sus mezclas. El aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas de la invención está presente típicamente en una cantidad desde alrededor de 50 hasta alrededor de 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Los disgregantes se usan en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante se pueden desintegrar durante el almacenamiento, mientras que aquellos que contienen demasiado poco pueden no desintegrarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. De este modo, para formar las formas de dosificación orales sólidas de la invención, se debería de usar una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiada ni muy poca para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos. La cantidad de disgregante usada varía dependiendo del tipo de la formulación, y es fácilmente discernible por los expertos normales en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 15 por ciento en peso de disgregante, preferiblemente desde alrededor de 1 hasta alrededor de 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato de almidón sódico, almidón de patata o de tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y sus mezclas.

Los lubricantes que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (*por ejemplo*, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de haba de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y sus mezclas. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y sus mezclas. Si es que se usan, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad menor que alrededor de 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Los ingredientes activos de la invención se pueden administrar por medios de liberación controlada o mediante dispositivos de suministro que son bien conocidos por los expertos normales en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes U.S. n^{os}: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, y 5.733.566. Tales formas de dosificación se pueden usar para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos, para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos normales en la técnica, que incluyen aquellas descritas aquí, se pueden seleccionar fácilmente para uso con los ingredientes activos de la invención. La invención engloba así formas de dosificación unitaria individuales, adecuadas para la administración oral, tales como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, y comprimidos oblongos que se adaptan para la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia farmacéutica con respecto a la lograda por sus equivalentes no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada óptimamente en el tratamiento médico se caracteriza por emplear un mínimo de sustancia farmacéutica para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad prolongada del fármaco, frecuencia reducida de la dosis, y aumento del cumplimiento por parte del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden

usar para afectar el tiempo de comienzo de acción u otras características, tales como los niveles en sangre del fármaco, y de este modo pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce prontamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. A fin de mantener este nivel constante de fármaco en el organismo, el fármaco se debe de liberar de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y se excreta del organismo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular por diversas condiciones, incluyendo, pero sin limitarse a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

Una formulación de liberación prolongada particular de esta invención comprende una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en esferoides, que comprenden además celulosa microcristalina y, opcionalmente, hidroxipropilmetilcelulosa revestidos con una mezcla de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Tales formulaciones de liberación prolongada se pueden preparar según la patente U.S. n° 6.274.171.

Una formulación específica de liberación controlada de esta invención comprende desde alrededor de 6% hasta alrededor de 40% de un compuesto de la Tabla 1, en peso, alrededor de 50% a alrededor de 94% de celulosa microcristalina, NF, en peso, y opcionalmente desde alrededor de 0,25% hasta alrededor de 1% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, USP, en la que los esferoides están revestidos con una composición de revestimiento de película que comprende etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARENTERALES

Las formas de dosificación parenterales se pueden administrar a pacientes por diversas vías, incluyendo, pero sin limitarse a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular, e intraarterial. Debido a que su administración típicamente esquiva las defensas naturales de los pacientes frente a contaminantes, las formas de dosificación parenterales son preferiblemente estériles o son capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenterales incluyen, pero no se limitan a, disoluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación parenterales de la invención son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer lactada; vehículos miscibles con agua, tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

Los compuestos que incrementan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos aquí también se pueden incorporar en las formas de dosificación parenterales de la invención.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN TRANSDÉRMICAS, TÓPICAS, Y MUCOSALES

Las formas de dosificación transdérmicas, tópicas y mucosales de la invención incluyen, pero no se limitan a, disoluciones oftálmicas, pulverizaciones, aerosoles, cremas, lociones, ungüentos, geles, disoluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 y 1990) 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985) 4ª ed., Lea y Febiger, Filadelfia. Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosales en la cavidad oral se pueden formular como colutorios, o como geles orales. Además, las formas de dosificación transdérmicas incluyen parches de "tipo depósito" o "tipo matriz", que se pueden aplicar a la piel y se pueden llevar durante un período específico de tiempo para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

Los excipientes adecuados (*por ejemplo*, vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación transdérmicas, tópicas y mucosales englobadas por esta invención son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Con ese hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y sus mezclas, para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o ungüentos, que no son tóxicos y son farmacéuticamente aceptables. Si se desea, también se pueden añadir hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. Los ejemplos de tales ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 y 1990) 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA.

Dependiendo del tejido específico a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes de, conjuntamente con, o después del tratamiento con los ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, se pueden usar potenciadores de la penetración para ayudar a suministrar los ingredientes activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, alcohol oleílico, y alcohol tetrahidrofurílico; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; grados de Kollidón (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcares solubles o insolubles en agua, tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. De forma similar, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad se pueden ajustar para mejorar el suministro. También se pueden añadir compuestos tales como estearatos a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más ingredientes activos para mejorar el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Se pueden usar diferentes sales de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

El uso de los compuestos de la invención para la inmunosupresión o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias, trastornos alérgicos, y trastornos inmunitarios en un paciente que lo necesite puede comprender además administrar al paciente al que se le administra un compuesto de esta invención una cantidad eficaz de uno o más agentes activos diferentes. Tales agentes activos pueden incluir aquellos usados convencionalmente para la inmunosupresión o para afecciones inflamatorias, trastornos alérgicos, o trastornos inmunitarios. Estos otros agentes activos también pueden ser aquellos que proporcionen otros beneficios cuando se administran en combinación con los compuestos de esta invención. Por ejemplo, otros agentes terapéuticos pueden incluir, sin limitación, esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antihistaminas, analgésicos, agentes inmunosupresores, y mezclas adecuadas de los mismos. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de esta invención como el otro u otros agentes farmacéuticos se administran a un sujeto (por ejemplo, seres humanos, varón o hembra) por métodos convencionales. Los agentes se pueden administrar en una forma de dosificación individual, o en formas de dosificación separadas. Las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos y formas de dosificación son bien conocidas para los expertos en la técnica. Está dentro del alcance del experto determinar el intervalo de cantidad eficaz óptimo de los otros agentes terapéuticos.

En una realización de la invención cuando se administra otro agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de esta invención es menor que su cantidad eficaz cuando el otro agente terapéutico no se administra. En otra realización, la cantidad eficaz del agente convencional es menor que su cantidad eficaz cuando el compuesto de esta invención no se administra. De esta manera, se pueden minimizar los efectos secundarios indeseados asociados con dosis elevadas de cualquiera de los agentes. Otras ventajas potenciales (incluyendo, sin limitación, regímenes de dosificación mejorados y/o coste reducido del fármaco) serán manifiestas para los expertos en la técnica.

En una realización con relación a las afecciones autoinmunitarias, alérgicas e inflamatorias, el otro agente terapéutico puede ser un esteroide o un agente antiinflamatorio o no esteroideo. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos particularmente útiles incluyen, pero no se limitan a, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, quetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acetmetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam; derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados de para-aminofenol, incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indol- e indenoacético, incluyendo indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroarilacéticos, incluyendo tolmetina, diclofenaco, y quetorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico, y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona, y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus mezclas. Para una descripción más detallada de los AINEs, véase Paul A. Insel, Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, en Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed. 1996) y Glen R. Han-son, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995).

De particular importancia para los trastornos alérgicos, el otro agente terapéutico puede ser una antihistamina. Las antihistaminas útiles incluyen, pero no se limitan a, loratadina, cetiricina, fexofenadina, desloratadina, difenhidramina, clorfeniramina, clorcliclina, pirlamina, prometacina, terfenadina, doxepina, carbinoxamina, clemastina, tripelenamina, bromfeniramina, hidroxicina, ciclicina, meclicina, ciproheptadina, fenindamina, acrivastina, azelastina,

levocabastina, y sus mezclas. Para una descripción más detallada de antihistaminas, véase Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (2001) 651-57, 10ª ed.).

5 Los agentes inmunosupresores incluyen glucocorticoides, corticosteroides (tales como prednisona o solumedrol),
 bloqueadores de células T (tales como ciclosporina A y FK506), análogos de purina (tales como azatioprina
 (Imuran)), análogos de pirimidina (tales como arabinósido de citosina), agentes alquilantes (tales como mostaza de
 nitrógeno, mostaza de fenilalanina, busulfano, y ciclofosfamida), antagonistas del ácido fólico (tales como
 aminopterin y metotrexato), antibióticos (tales como rapamicina, actinomicina D, mitomicina C, puramicina y
 cloramfenicol), IgG humana, globulina antilinfocítica (ALG), y anticuerpos (tales como anti-CD3 (OKT3), anti-CD4
 (OKT4), anti-CD5, anti-CD7, anti-receptor de IL-2, anti-alfa/beta TCR, anti-ICAM-1, anti-CD20 (Rituxan), anti-IL-12 y
 10 anticuerpos contra inmunotoxinas).

Las terapias de combinación anteriores y otras terapias de combinación útiles se entenderán y apreciarán por los
 expertos en la técnica. Las ventajas potenciales de tales terapias de combinación incluyen un perfil de eficacia
 diferente, la capacidad para usar menos cantidad de cada uno de los ingredientes activos individuales para
 15 minimizar los efectos secundarios tóxicos, mejoras sinérgicas en la eficacia, facilidad mejorada de administración o
 uso, y/o gasto global reducido de la preparación o formulación del compuesto.

OTRAS REALIZACIONES

Los compuestos de esta invención se pueden usar como herramientas de investigación (por ejemplo, como control
 positivo para evaluar otros inhibidores potenciales de CRAC, o inhibidores de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- α ,
 y/o INF- γ). Estos y otros usos y realizaciones de los compuestos y composiciones de esta invención serán
 20 manifiestos para los expertos normales en la técnica.

La invención se define adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos que describen con detalle la
 preparación de compuestos de la invención. Será manifiesto para los expertos en la técnica que se puede poner en
 práctica cualquier modificación, tanto en los materiales como en los métodos, sin separarse del fin e interés de esta
 invención. Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a comprender la invención, y no se deberían de
 25 interpretar como específicamente limitantes de la invención descrita y reivindicada aquí. Tales variaciones de la
 invención incluyendo la sustitución de todos los equivalentes ahora conocidos o desarrollados más tarde, que
 estarían dentro del alcance de los expertos en la técnica, y los cambios en la formulación o cambios menores en el
 diseño experimental, se ha de considerar que caen dentro del alcance de la invención incorporada aquí.

EJEMPLOS

30 BASE EXPERIMENTAL

Sin desear estar atados por la teoría, se cree que los compuestos de esta invención inhiben canales iónicos CRAC,
 inhibiendo de ese modo la producción de IL-2 y de otras citocinas clave implicadas en las respuestas inflamatorias,
 alérgicas e inmunitarias. Los ejemplos que siguen demuestran estas propiedades.

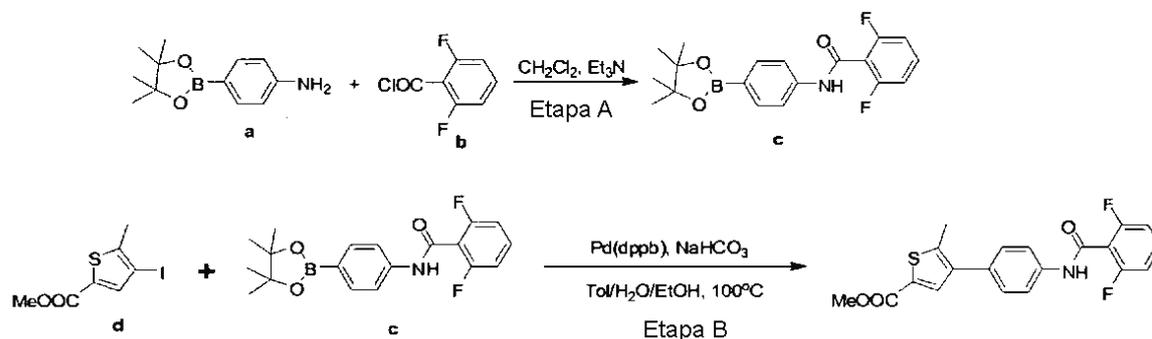
MATERIALES Y MÉTODOS GENERALES

35 Los reactivos y disolventes usados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich
 Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C se registraron en un
 espectrómetro de RMN Varian 300MHz. Los picos significativos se tabulan en el orden: δ (ppm): desplazamiento
 químico, multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br s, singlete ancho), constante o
 constantes de acoplamiento en hercios (Hz) y número de protones.

40 Se llevaron a cabo experimentos de pinzamiento zonal en la configuración de célula completa fuertemente sellada a
 21-25°C. Los registros de corriente de alta resolución se adquirieron mediante un sistema amplificador del
 pinzamiento zonal a base de ordenador (EPC-9, HEKA, Lambrecht, Alemania). Las pipetas del pinzamiento zonal
 tuvieron resistencias entre 2-4 M Ω después de llenarlas con la disolución intracelular estándar. Inmediatamente
 45 después del establecimiento de la configuración de célula completa, se suministraron rampas de voltaje de 50-200
 ms de duración que abarcan el intervalo de voltajes de -100 a +100 mV, a una tasa de 0,5 Hz durante un período de
 300-400 segundos. Todos los voltajes se corrigieron a partir de un potencial de unión líquido de 10 mV entre
 disoluciones externa e interna cuando se usa glutamato como el anión intracelular. Las corrientes se filtraron a 2,9
 kHz y se digitalizaron a intervalos de 10 μs . Las corrientes capacitivas y la resistencia en serie se determinaron y
 50 corrigieron antes de cada rampa de voltaje, usando la compensación de capacitancia automática del EPC-9. El
 desarrollo temporal de baja resolución de corrientes de membrana se evaluó extrayendo la amplitud de corriente a -
 80 mV o +80 mV de los registros de corriente de la rampa individuales.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS EJEMPLARES REPRESENTATIVOS DE ESTA INVENCION

En general, los compuestos de la invención se pueden sintetizar usando métodos análogos a los descritos en la
 Solicitud de Patente U.S. nº de Serie 10/897.681, y la Solicitud de Patente U.S. nº de Serie 11/233.224.

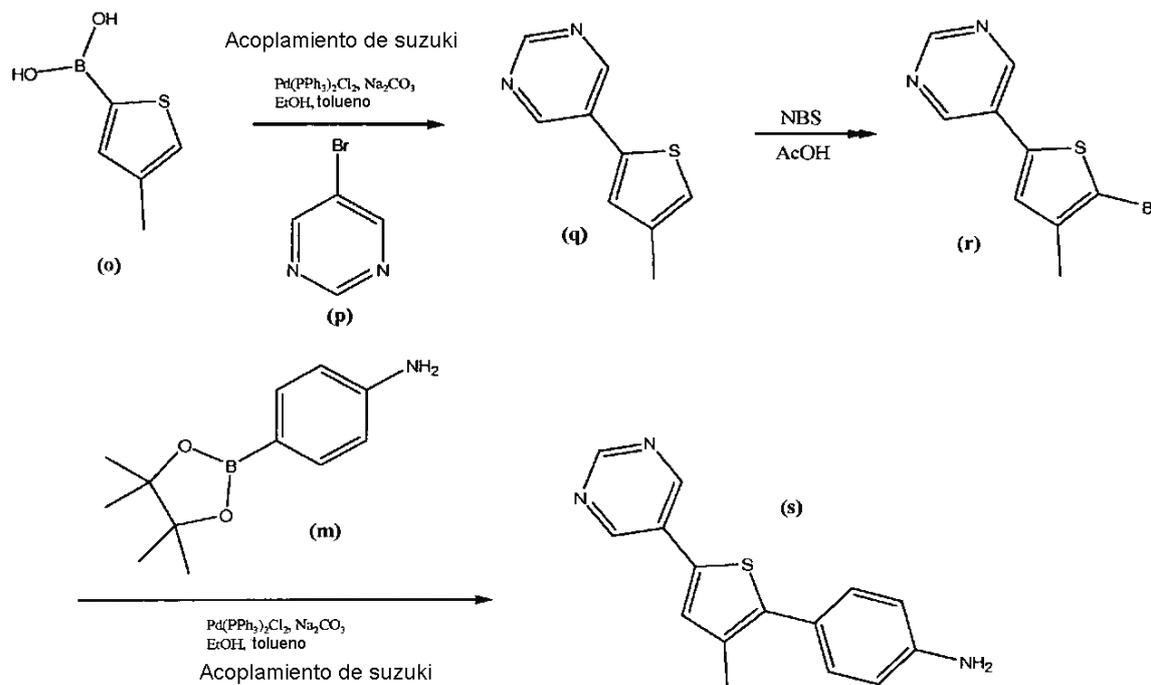
Ejemplo 1: Éster metílico del ácido 4-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-5-metil-tiofeno-2-carboxílico

Etapa A: A una disolución agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (**a**) (5,2 g, 24 mmoles), TEA (5 ml) en DCM seco (50 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de 2,6-difluoro-benzoilo (**b**) (3,0 ml, 24 mmoles). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 2 h antes de lavarla con agua (2 x 100 ml) y secarla. La eliminación de los disolventes dio 2,6-difluoro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (**c**) (8,4 g, 23 mmoles) como un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 7,8 (d, 2H, J = 8), 7,7 (br, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,0 (t, 2H, J = 9), 1,35 (s, 12H); ESMS calculado para C₁₉H₂₀BF₂NO₃: 359,1; Encontrado: 360,1 (M+H)⁺.

Etapa B: Una mezcla de éster metílico del ácido 4-yodo-5-metil-tiofeno-2-carboxílico (**d**, 1 mmol), 2,6-difluoro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (**c**, 1 mmol), catalizador de paladio (0,1 mmoles), bicarbonato de sodio (1 mmol) en una mezcla de tolueno (5 ml), agua (1 ml), y etanol (1 ml) se calentó a 100°C durante 24 h. La mezcla se recogió con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y se secó (Na₂SO₄). El aceite obtenido al concentrar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar éster metílico del ácido 4-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-5-metil-tiofeno-2-carboxílico como un sólido amarillento (50 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 7,8 (br, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,4 (m, 3H), 7,0 (t, 2H, J = 8), 3,88 (s, 3H), 2,54 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para C₂₀H₁₅F₂NO₃S: 387,1; encontrado: 388,1 (M + H⁺).

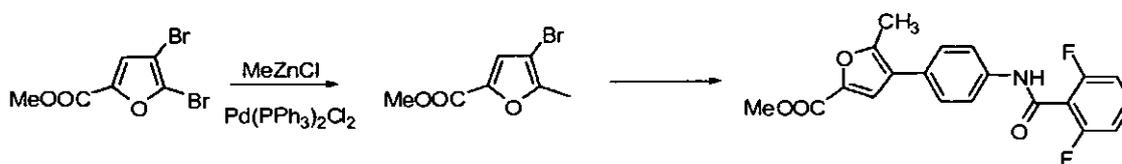
Ejemplo 2: 3-Metil-N-[4-(3-metil-5-pirimidin-5-il-tiofen-2-il)-fenil]-isonicotinamida

El sustituyente pirimidínico en el anillo de tiofeno de 3-metil-N-[4-(3-metil-5-pirimidin-5-il-tiofen-2-il)-fenil]-isonicotinamida se unió usando una reacción de acoplamiento de Suzuki (como se describe en la Etapa B de la síntesis del compuesto 1) haciendo reaccionar un derivado tiofénico de ácido bórico (**o**) con 5-bromo-piridina (**p**) en

presencia de un catalizador de paladio para formar 2-(pirimidin-5-il)-4-metil-tiofeno (**q**). En general, se pueden añadir sustituyentes aromáticos, tales como piridina, a tiofeno, oxazol, tiazol y sistemas anulares oxazólicos, usando una reacción de acoplamiento de Suzuki. Un sustituyente de bromo se añadió a (**q**) haciéndolo reaccionar con N-bromosuccinimida en ácido acético para formar 2-(pirimidin-5-il)-4-metil-5-bromo-tiofeno (**r**). El compuesto (**r**) se acopló entonces a una aminopiridina usando una reacción de acoplamiento de Suzuki (como se describe en la Etapa B de la síntesis del compuesto 1) para formar el compuesto (**s**). El compuesto (**s**) se hizo reaccionar entonces con cloruro de 2-metil-isonicotinoilo en una reacción análoga a la reacción descrita en la etapa A de la síntesis de éster metílico del ácido 4-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-5-metil-tiofeno-2-carboxílico para formar 3-metil-N-[4-(3-metil-5-pirimidin-5-il-tiofen-2-il)-fenil]-isonicotinamida.

- 5
10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1 H), 8,93 (s, 2 H), 8,57-8,54 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H); ESMS calculado (C₂₂H₁₈N₄OS): 386,1; encontrado: 387,2 (M+H).

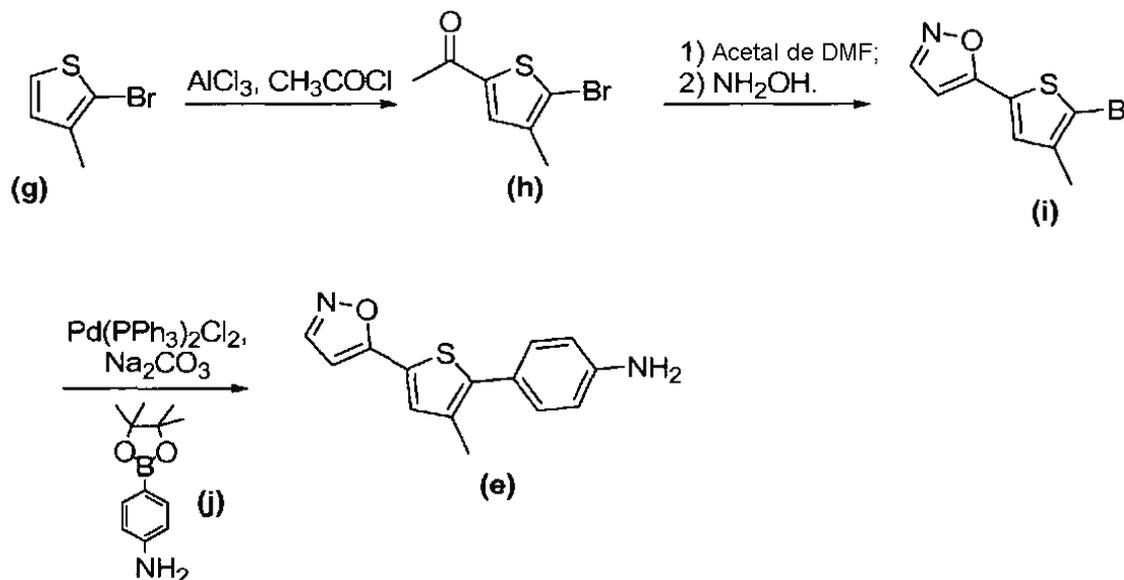
Ejemplo 3: 4-(4-(2,6-Difluorobenzamido)fenil)-5-metilfuran-2-carboxilato de metilo



- 15 A una disolución de éster metílico del ácido 2,3-dibromo-furan-5-carboxílico (200 mg, 0,70 mmoles) en THF (4 ml) se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50 mg) y MeZnCl (2 M en THF, 420 µl, 0,84 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a esta temperatura durante 12 h antes de eliminar el disolvente. La cromatografía en columna produjo éster metílico del ácido 4-bromo-5-metil-furan-2-carboxílico (130 mg, 84%). El acoplamiento de Suzuki del éster metílico del ácido 4-bromo-5-metil-furan-2-carboxílico con el correspondiente ácido borónico (véase la síntesis del Ejemplo 1, Etapa B) proporcionó 4-(4-(2,6-difluorobenzamido)fenil)-5-metilfuran-2-carboxilato de metilo.
- 20

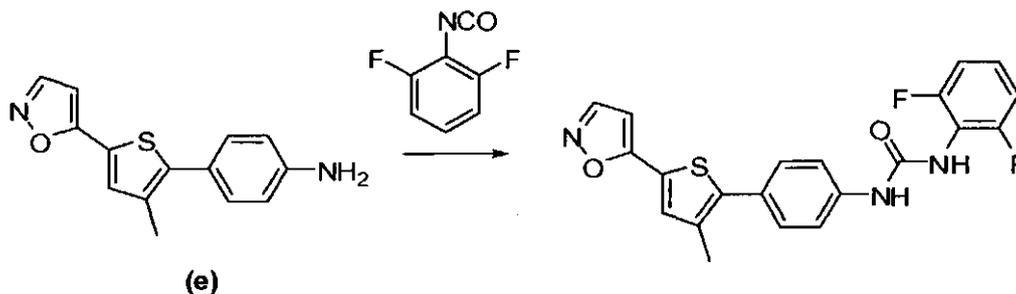
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78-7,31 (m, 7 H), 7,03-6,96 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H); ESMS calculado (C₂₀H₁₅F₂NO₄): 371,1; encontrado: 372,2 (M+H).

Ejemplo 4: 1-(2,6-difluoro-fenil)-3-[4-(5-isoxazol-5-il-3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-urea



- 25 A 70 ml de diclorometano se añadió AlCl₃ (2,26 g, 16,9 mmoles). Después se añadió gota a gota a 0°C a la mezcla anterior cloruro de acetilo (1,3 ml, 18,2 mmoles). Tras agitar a esta temperatura durante 30 min., se añadió gota a gota a través de una jeringuilla 2-bromo-3-metil-tiofeno (**g**) (1 g, 5,65 mmoles). Tras agitar a 0°C durante 1 h, la reacción se paralizó con H₂O (20 ml). La capa orgánica se secó con NH₄Cl, se secó, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice produjo el compuesto (**h**) con un 75% de rendimiento.
- 30 Una disolución de (**h**) (1,33 g, 5,11 mmoles) en acetal dimetílico de DMF (10 ml) se puso a reflujo a 90°C durante 4 h. El disolvente se eliminó, y se disolvieron en etanol (10 ml) el residuo e hidrócloruro de hidroxilamina (710 mg,

10,22 mmoles). La disolución se puso a reflujo a 90°C durante 2 h. Tras la eliminación de los componentes volátiles, el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto (i) con un rendimiento global de 62%. El compuesto (e) se obtuvo entonces a partir de (i) y (j), usando el procedimiento estándar del acoplamiento de Suzuki descrito anteriormente.

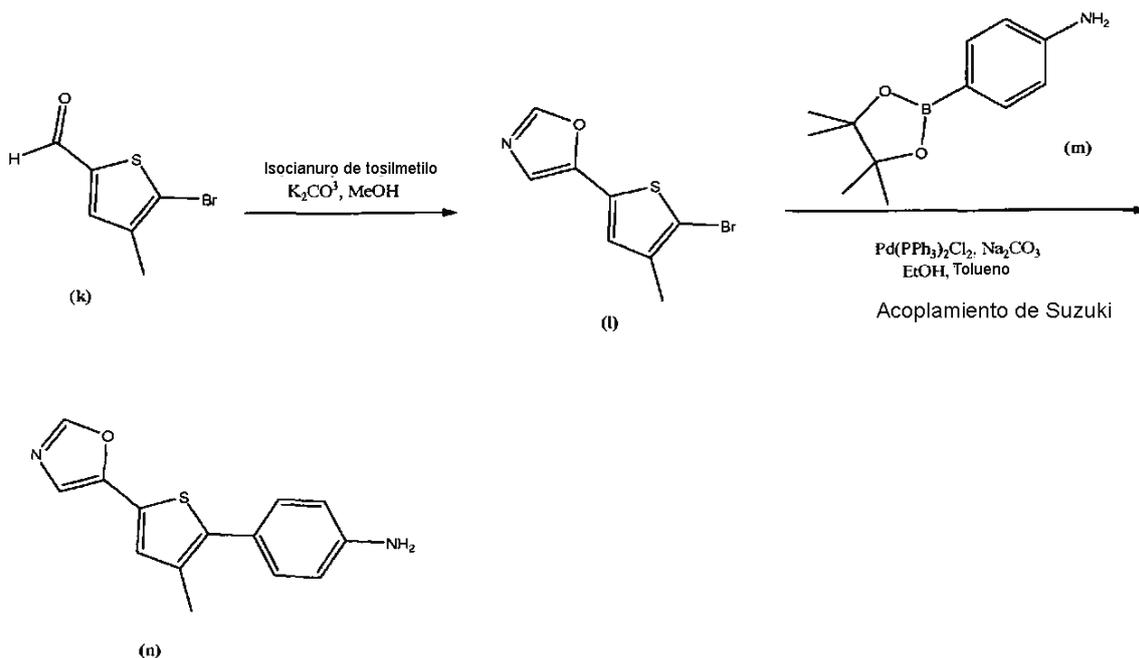


5

A una disolución de (e) (40 mg, 0,16 mmoles) en diclorometano (DCM) (2 ml) se añadió isocianato de 2,6-difluorofenilo (27 mg, 0,18 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche antes de filtrarla. El sólido blanco se secó con DCM y metanol para producir 1-(2,6-difluoro-fenil)-3-[4-(5-isoxazol-5-il-3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-urea pura (35 mg, 53%).

10 RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,16 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,58-7,43 (m, 3 H), 7,46-7,28 (m, 3 H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 2,30 (s, 3 H); ESMS calculado (C₂₁H₁₅F₂N₃O₂S): 411,1; encontrado: 412,1 (M+H).

Ejemplo 5: 1-(2,6-difluoro-fenil)-3-[4-(5-oxazol-5-il-3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-urea

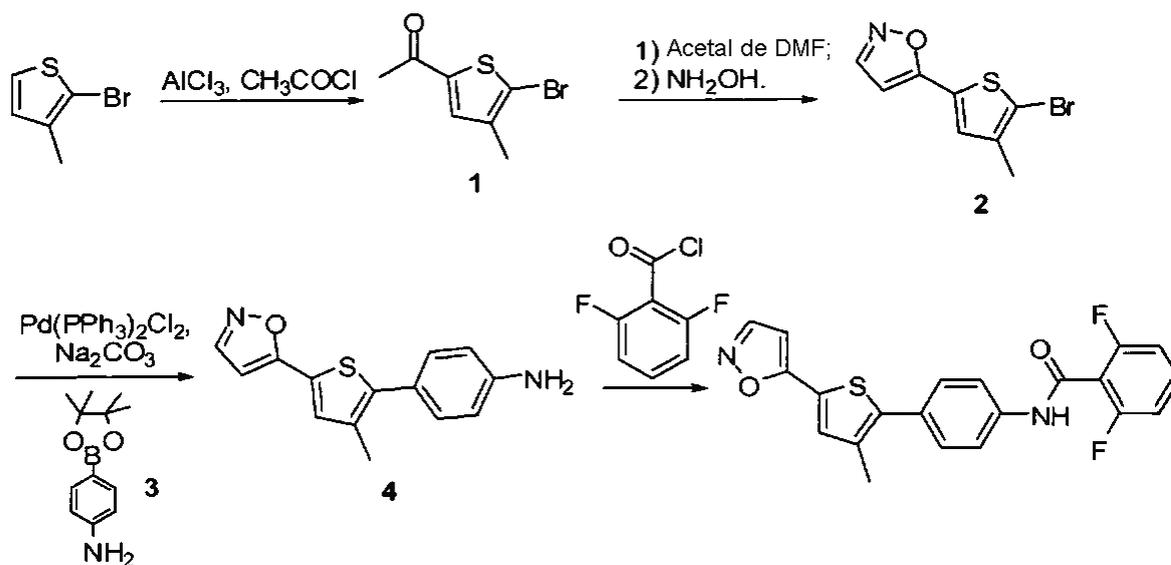


15 La disolución mezclada de 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carbaldehído (k) (0,93 mmoles) en metanol (4 ml) se añadió a isocianuro de tosilmtilo (1,02 mmoles) y K₂CO₃ (1,88 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. antes de calentarla a 80°C en el tubo cerrado herméticamente. Después de 30 min., la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. La cromatografía en columna produjo 5-bromo-4-metil-5-(oxazol-5-il)-tiofeno (l) (190 mg, 80%). El compuesto (n) se preparó usando una reacción de acoplamiento de Suzuki análoga a la etapa B de la preparación del Ejemplo 1. Se preparó 1-(2,6-difluoro-fenil)-3-[4-(5-oxazol-5-il-3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-urea haciendo reaccionar (n) con isocianato de 2,6-difluorofenilo mediante un procedimiento análogo a como se describe para el Ejemplo 4.

20

RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,14 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,56-7,27 (m, 7 H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H); ESMS calculado (C₂₁H₁₅F₂N₃O₂S): 411,1; encontrado: 412,1 (M+H).

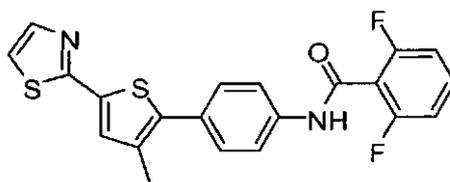
Ejemplo 6: 2,6-Difluoro-N-(4-(5-(isoxazol-5-il)-3-metiltiofen-2-il)fenil)benzamida



5 A 70 ml de diclorometano se añadió AlCl_3 (2,26 g, 16,9 mmoles), que se disolvió parcialmente. Se añadió gota a gota a la disolución anterior a 0°C cloruro de acetilo (1,3 ml, 18,2 mmoles). Tras agitar 30 min., se añadió gota a gota mediante una jeringuilla 2-bromo-3-metilthiopheno (1 g, 5,65 mmoles). Tras agitar 1 h a 0°C , la reacción se paralizó con H_2O (20 ml). La capa orgánica se secó con NH_4Cl , se secó, y se concentró. La cromatografía en columna produjo el compuesto 1 con un 75% de rendimiento.

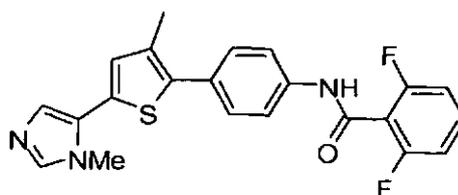
10 La disolución de 1 (1,33 g, 5,11 mmoles) en acetal dimetilico de DMF (10 ml) se puso a reflujo a 90°C durante 4 h. El disolvente se eliminó, y se disolvieron en etanol (10 ml) el residuo e hidrocloreto de hidroxilamina (710 mg, 10,22 mmoles). La disolución se puso a reflujo a 90°C durante 2 h antes de concentrarla. La cromatografía en columna produjo el compuesto 2 con un rendimiento global de 62%. Siguiendo un procedimiento estándar, se obtuvo 2,6-difluoro-N-(4-(5-(isoxazol-5-il)-3-metilthiophen-2-il)fenil)benzamida a partir de 2; RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,56-7,46 (m, 4 H), 7,12 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 6,61 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 2,36 (s, 3 H); ESMS calculado ($\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$): 396,1; encontrado: 397,2 (M+H).

Ejemplo 7: 2,6-Difluoro-N-(4-(3-metil-5-(tiazol-2-il)tiopen-2-il)fenil)benzamida



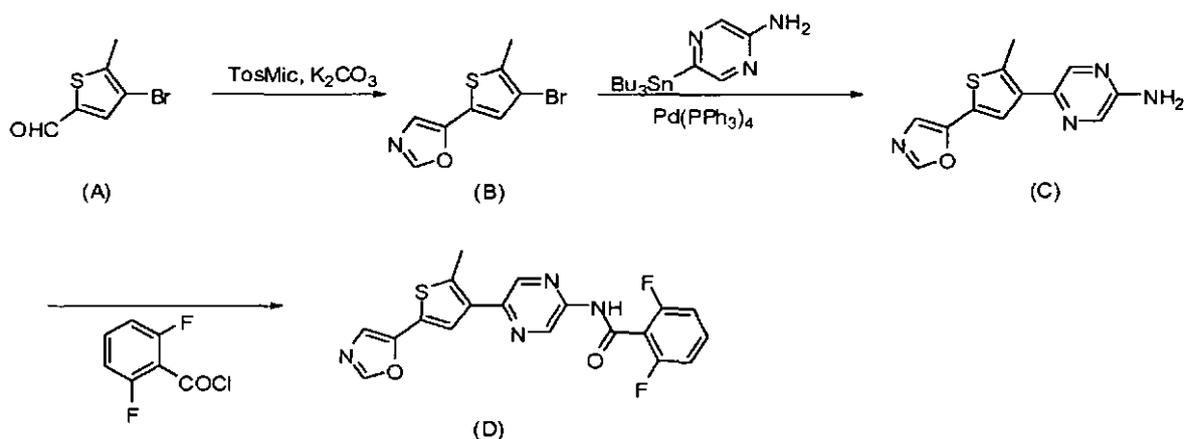
15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1 H), 7,73-7,70 (m, 3 H), 7,49-7,46 (m, 2 H), 7,42-7,33 (m, 2 H), 7,26-7,23 (m, 1 H), 6,95 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H); ESMS calculado ($\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}_2$): 412,1; encontrado: 413,1 (M+H).

Ejemplo 8: 2,6-Difluoro-N-(4-(3-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiopen-2-il)fenil)benzamida



20 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,79-7,75 (m, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,59-7,49 (m, 3 H), 7,15-7,08 (m, 4 H), 3,81 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H); ESMS calculado ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$): 409,1; encontrado: 410,2 (M+H).

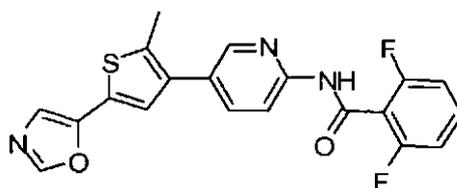
Ejemplo 9: 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiopen-3-il)pirazin-2-il)benzamida (D; no forma parte de la invención)



A una disolución de 4-bromo-5-metilthiopheno-2-carbaldehído (A, 10,5 mmoles) e isocianuro de p-tosilmetilo (11 mmoles) en metanol (80 ml) se añadió carbonato de potasio (13 mmoles), y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío y se diluyó en DCM (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 5-(4-bromo-5-metilthiophen-2-il)oxazol (B, 1,83 g) como sólidos amarillentos.

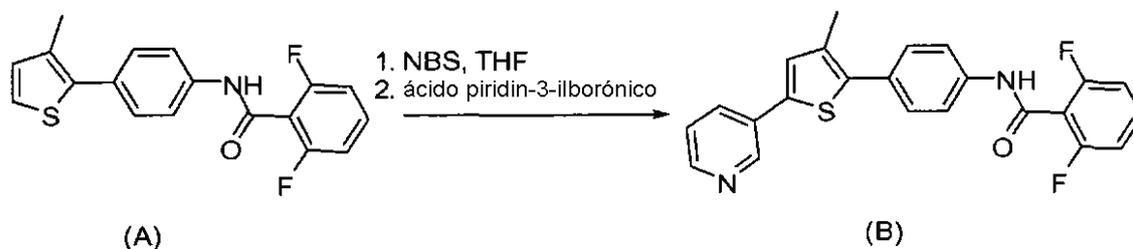
Los sólidos anteriores (80 mg) y 5-(tributylestannil)pirazin-2-amina (97 mg) se disolvieron en THF (5 ml), se añadió tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0) (5 mg), y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 1 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 5-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)pirazin-2-amina (C, 16 mg) como sólidos blancos. Estos sólidos se trataron con 1 eq. de cloruro de 2,6-difluorobenzoylo en DCM (5 ml) y piridina (0,1 ml) a rt durante 3 h. La eliminación de los disolventes, y la purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida dieron 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida (D, 12 mg) como sólidos blancos. RMN ¹H (CD₃OD) δ 9,5 (br, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,1 (t, 2H, J=8), 2,75 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para C₁₉H₁₂F₂N₄O₂S: 398,1; encontrado: 399,1 (M + H⁺).

Ejemplo 10: 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida

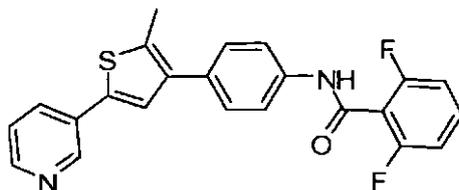


RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,1 (t, 2H, J=8), 2,58 (t, 2H, J=8) ppm; ESMS calculado para C₂₀H₁₃F₂N₃O₂S: 397,1; encontrado: 398,1 (M + H⁺).

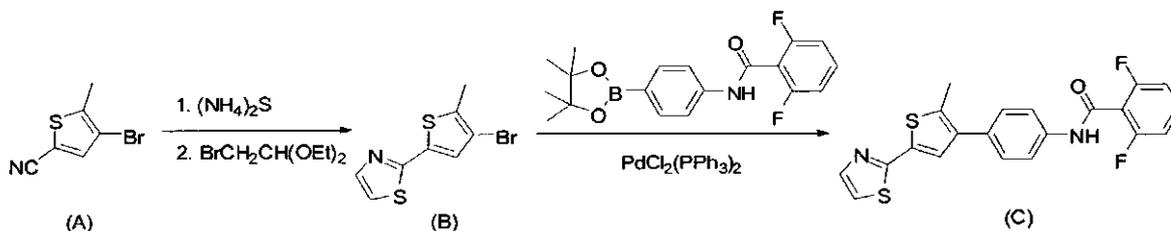
Ejemplo 11: 2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida (B)



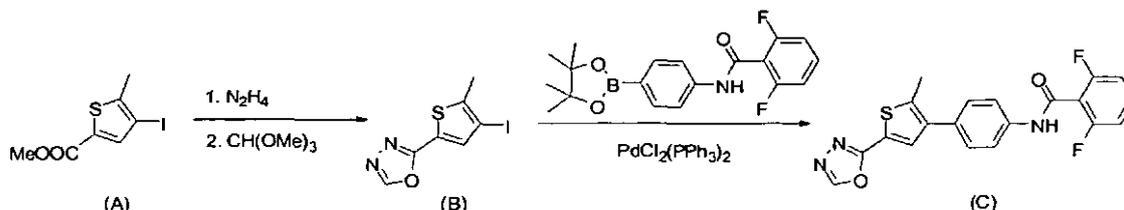
A una disolución de 2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida (A, 1,3 mmoles) en THF (5 ml) se añadió NBS (1,5 mmoles), y la disolución se agitó a rt durante 2 h. Se añadieron ácido piridin-3-ilborónico (1,5 mmoles), dicloruro de bis(trifenil-fosfino)paladio (0,05 mmoles) y NaHCO₃ (3 mmoles) seguido de EtOH (2 ml), tolueno (5 ml) y agua (5 ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 1 h. La capa orgánica se separó, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida (B, 50 mg) como sólidos blancos. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,8 (br, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 6H), 7,1 (t, 2H, J=8), 2,38 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para C₂₃H₁₆F₂N₂O₂S: 406,1; encontrado: 407,2 (M + H⁺).

Ejemplo 12: 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida

RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,8 (br, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,4-7,7 (m, 4H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (t, 2H, $J=8$), 2,53 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}$: 406,1; encontrado: 407,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

5 **Ejemplo 13: 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida (C)**

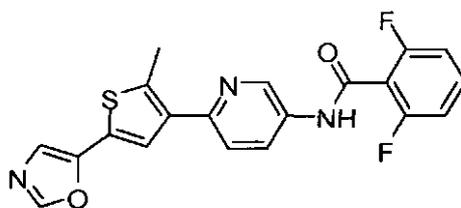
A una disolución de 4-bromo-5-metiltiofen-2-carbonitrilo (**A**, 0,5 g) en MeOH (10 ml) se añadió una disolución acuosa de sulfuro de amonio al 40% (1 ml), y la mezcla se agitó a rt durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se filtró para dar 0,67 g de intermedio. Al intermedio resultante se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (1 ml) y THF (4 ml), y la mezcla se calentó en el reactor de microondas a 140°C durante 1 h. La eliminación de los disolventes, y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida dio 2-(4-bromo-5-metilthiophen-2-il)tiazol como sólidos amarillos (**B**, 0,46 g). A los sólidos anteriores (50 mg) y 2,6-difluoro-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (50 mg) en una mezcla de tolueno (2 ml), etanol (1 ml) y agua (2 ml) se añadió NaHCO_3 (2 mmoles) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mg), y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 170°C durante 1 h. La capa orgánica se separó, se evaporó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida (**C**, 15 mg) como sólidos blancos. RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,7 (m, 3H), 7,4-7,6 (m, 5H), 7,1 (t, 2H, $J=8$), 2,57 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}_2$: 412,1; encontrado: 413,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 14: 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tiofen-3-il)fenil)-benzamida (C)

A una disolución de 4-yodo-5-metilthiophen-2-carboxilato de metilo (**A**, 3,3 g) en MeOH (20 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,2 ml) durante 12 h. La mezcla se enfrió a rt y se filtró para producir un intermedio como sólidos blancos (1,52 g). El intermedio anterior (0,5 g) se disolvió en ortoformiato de metilo (5 ml), y se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante 1 h. La mezcla se evaporó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 2-(4-yodo-5-metilthiophen-2-il)-1,3,4-oxadiazol (**B**, 0,10 g) como sólidos blancos.

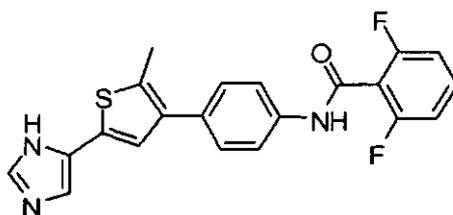
Al sólido anterior (**B**, 30 mg) y 2,6-difluoro-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (30 mg) en una mezcla de tolueno (2 ml), etanol (1 ml) y agua (2 ml) se añadió NaHCO_3 (2 mmoles) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mg), y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 170°C durante 1 h. La capa orgánica se separó, se evaporó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida (**C**, 13 mg) como sólidos blancos. RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,9 (br, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,1 (t, 2H, $J=8$), 2,60 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 397,1; encontrado: 398,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 15: 2,6-difluoro-N-(6-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-3-il)benzamida



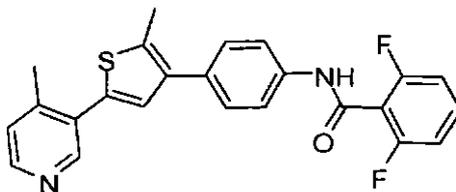
RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,8 (br, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,5-7,7 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,1 (t, 2H, J=8), 2,68 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 397,1; encontrado: 398,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 16: N-(4-(5-(1H-imidazol-5-yl)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida



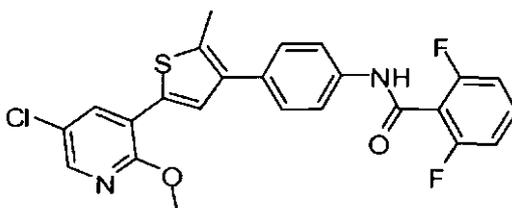
5 RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,8 (d, 2H, J=8), 7,65 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, 4H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (t, 2H, J=8), 2,48 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$: 395,1; encontrado: 396,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 17: 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(4-metilpiridin-3-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida



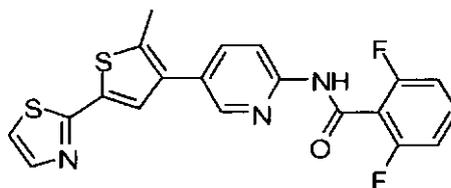
10 RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,4 (m, 1H), 7,7 (d, 2H, J=8), 7,5 (m, 3H), 7,4 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,1 (t, 2H, J=8), 2,55 (s, 3H), 2,52 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}$: 420,1; encontrado: 421,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 18: N-(4-(5-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida



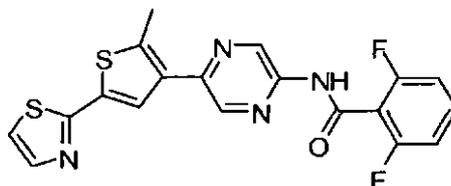
15 RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,0 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 4H), 7,1 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 2,54 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 470,1; encontrado: 471,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 19: 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida



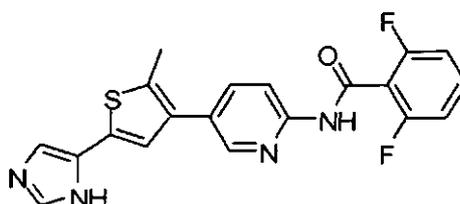
RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,1 (t, 2H, J=8), 2,59 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}_2$: 413,1; encontrado: 414,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 20: 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(tiazol-2-il)tiopen-3-il)pirazin-2-il)benzamida (no forma parte de la invención)



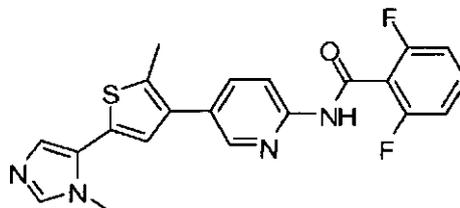
5 RMN ^1H (CD_3OD) δ 9,52 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,1 (t, 2H, J=8), 2,75 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{OS}_2$: 414,0; encontrado: 415,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 21: N-(5-(5-(1H-imidazol-5-il)-2-metiltiopen-3-il)piridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida



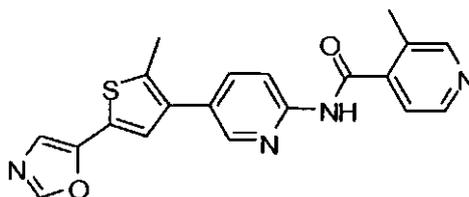
ESMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{OS}$: 396,1; encontrado: 397,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 22: 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiopen-3-il)piridin-2-il)benzamida



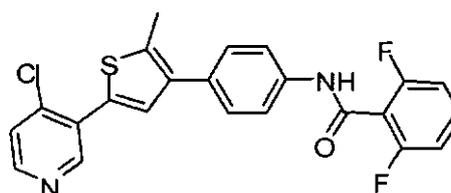
10 RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,1 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,56 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{OS}$: 410,1; encontrado: 411,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 23: 3-metil-N-(5-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiopen-3-il)piridin-2-il)isonicotinamida

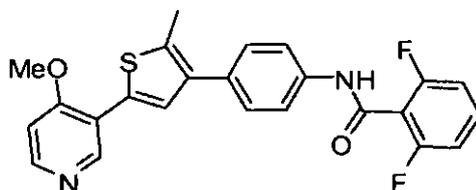


15 RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,5 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,18 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 376,1; encontrado: 377,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 24: N-(4-(5-(4-cloropiridin-3-il)-2-metiltiopen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida

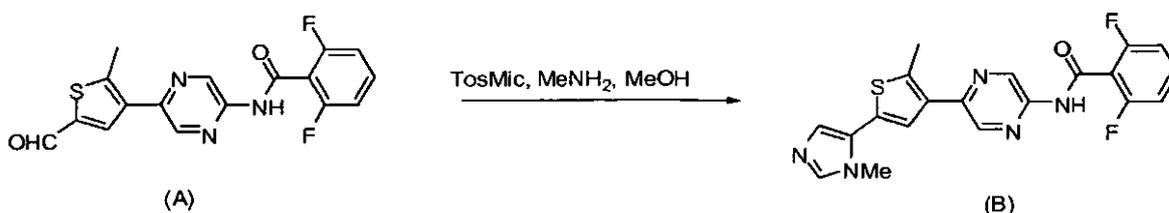


ESMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{OS}$: 440,1; encontrado: 441,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 25: 2,6-difluoro-N-(4-(5-(4-metoxipiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)benzamida

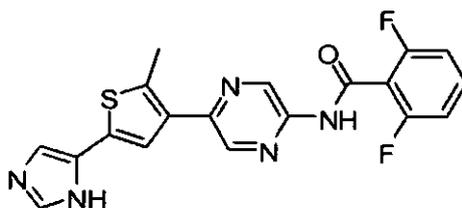
RMN ¹H (CD₃OD) δ, 8,72 (s, 1H), 8,4 (d, 1H, J=5), 7,7 (m, 3H), 7,4 (m, 4H), 7,0 (t, 2H, J=8), 6,9 (d, 1H, J=7), 3,99 (s, 3H), 2,55 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para C₂₄H₁₈F₂N₂O₂S: 436,1; encontrado: 437,1 (M + H⁺).

5 **Ejemplo 26: 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)pirazin-2-il)benzamida (B; no forma parte de la invención)**



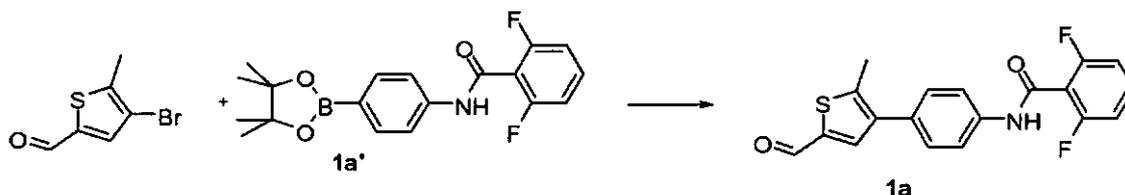
A una disolución de 2,6-difluoro-N-(5-(5-formil-2-metiltiofen-3-il)pirazin-2-il)benzamida (**A**, 1,8 mmoles) e isocianuro de p-tosilmetilo (2 mmoles) en metanol (18 ml) se añadió una disolución de metilamina (4 mmoles, 2N en metanol). La mezcla se calentó en el reactor de microondas a 110°C durante 2 h. La eliminación del disolvente, y la purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida dio 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)pirazin-2-il)benzamida (**B**, 0,24 g) como sólidos amarillentos. RMN ¹H (CD₃OD) □ 9,50 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,1 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,72 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para C₂₀H₁₅F₂N₅OS: 411,1; encontrado: 412,1 (M + H⁺).

15 **Ejemplo 27: N-(5-(5-(1H-imidazol-5-il)-2-metiltiofen-3-il)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida (no forma parte de la invención)**



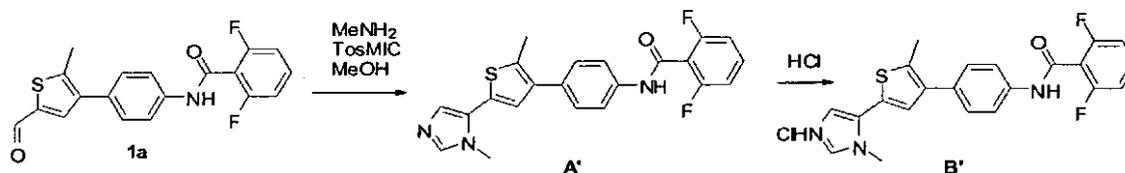
RMN ¹H (CD₃OD) δ, 9,68 (s, 1H), 8,6 (br, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,0 (t, 2H, J=8), 2,71 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para C₁₉H₁₃F₂N₅OS: 397,1; encontrado: 398,1 (M + H⁺).

20 **Ejemplo 28: 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida (A') e hidrocloreuro de 2,6-di-fluoro-N-(4-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida (B')**



A la disolución de 4-bromo-5-metiltiofeno-2-carbaldehído (1,44 g, 7 mmoles) en 10 ml de tolueno se añadió **1a'** (2,51 g, 7 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (210 mg, 0,3 mmoles), NaHCO₃ (1,68 g, 20 mmoles), EtOH (2 ml) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a 90°C en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las

fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 1,50 g de **1a** como un sólido amarillo. ESMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 358.

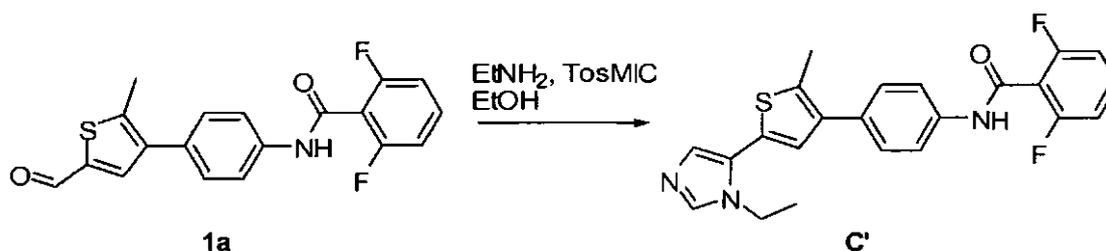


5 A una disolución de **1a** (357 mg, 1 mmol) en 5 ml de MeOH se añadió MeNH_2 (2,0 M en MeOH, 2 ml, 4 mmoles), TosMIC (450 mg, 1,2 mmoles) y gel de sílice (0,3 g). La mezcla se calentó a reflujo toda la noche en una atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el compuesto **A'** (280 mg, 68%) como un sólido amarillo.

10 **A'**: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,67 (d, 2H, $J = 8,4$), 7,42 (s, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,95-6,92 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$: 409,1; encontrado: 410 ($\text{M}+\text{H}^+$).

A una disolución de **A'** (100 mg, 0,24 mmoles) en 2 ml de EtOAc se añadieron 0,15 ml de HCl 2 M en Et_2O . La disolución se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos y después se almacenó a 0°C durante 2 horas. El precipitado formado se recogió y se secó para dar **B'** (105 mg) como un sólido blanco. ESMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{OS}$: 445; encontrado: 410 (MH^+-HCl).

15 **Ejemplo 29: N-(4-(5-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-2-metilthiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida**



El compuesto **C'** se preparó a partir del compuesto **1a**, etilamina en etanol de forma similar a como se describe para la preparación del compuesto **A'**.

20 **C'**: RMN ^1H ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) 9,34 (s, 1H, NH), 7,75 (d, 2H, $J = 8,4$), 7,47-7,33 (m, 4H), 7,14 (m, 2H), 7,01 (t, 2H, $J = 8,0$), 4,36 (q, 2H, $J = 7$), 2,56 (s, 3H), 1,61 (t, 3H, $J = 7$) ppm; ESMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$: 423,1 encontrado: 424 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO A: INHIBICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE IL-2

25 Se colocaron células Jurkat en una placa de 96 pocillos (0,5 millones de células por pocillo en 1% de medio FBS), y después se añadieron compuestos de ensayo de esta invención a diferentes concentraciones. Después de 10 minutos, las células se activaron con PHA (concentración final 2,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y se incubaron durante 20 horas a 37°C en CO_2 . El volumen final fue 200 μl . Tras la incubación, las células se centrifugaron, y los sobrenadantes se recogieron y se almacenaron a -70°C antes de ensayar la producción de IL-2. Para detectar la producción de IL-2, se usó un kit de ELISA comercial (IL-2 Eli-pair, Diaclone Research, Besancon, Francia), a partir del cual se obtuvieron las curvas de respuesta frente a la dosis. El valor de IC_{50} se calculó como la concentración a la que se inhibió el 50% de la producción máxima de IL-2 tras la estimulación frente a un control sin estimulación.

Compuesto número	IC_{50} (nM)
1	3
2	7
3	8
5	10

6	2
7	3
8	6
9	9
10	31
11	16
12	9
13	73
14	8
16	50
17	25
18	17
19	3
20	19
23	6
24	3
25	27

La inhibición de otras citocinas, tales como IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- α , e INF- γ , se puede evaluar de una manera similar usando para cada citocina un kit de ELISA comercialmente disponible.

5 EJEMPLO B: ESTUDIOS DE PINZAMIENTO ZONAL DE LA INHIBICIÓN DE CORRIENTE I_{CRAC} EN CÉLULAS RBL, CÉLULAS JURKAT, Y CÉLULAS T PRIMARIAS

En general, se usó un método de pinzamiento zonal de célula completa para examinar los efectos de un compuesto de la invención sobre un canal que media I_{CRAC} . En tales experimentos, se estableció una medida de referencia para una célula pinzada. Entonces, se perfusionó (o se pulsó) un compuesto a ensayar a las células en la disolución externa, y se midió el efecto del compuesto sobre I_{CRAC} . Un compuesto que modula I_{CRAC} (por ejemplo, inhibe) es un compuesto que es útil en la invención para modular la actividad del canal iónico de CRAC.

1) Células RBL

Células

Se hicieron crecer células de leucemia basófila de rata (RBL-2H3) en medio DMEM suplementado con 10% de suero fetal bovino en una atmósfera de 95% de aire/5% de CO₂. Las células se sembraron sobre cubreobjetos de vidrio 1-3 días antes del uso.

Condiciones de Registro

Las corrientes de membrana de las células individuales se registraron usando la configuración de célula completa de la técnica de pinzamiento zonal con un EPC10 (HEKA Elektronik, Lambrecht, Alemania). Los electrodos (2-5 M Ω de resistencia) se obtuvieron a partir de tubos capilares de vidrio de borosilicato (Sutter Instruments, Novato, Ca). Los registros se realizaron a temperatura ambiente.

Disolución de pipeta intracelular

La disolución de pipeta intracelular contenía glutamato de cesio 120 mM; CsCl 20 mM; CsBAPTA 10 mM; CsHEPES 10 mM; NaCl 8 mM; MgCl₂ 1 mM; IP3 0,02 mM; pH = 7,4 ajustado con CsOH. La disolución se mantuvo en hielo y se protegió de la luz antes de que el experimento se llevara a cabo.

25 Disolución extracelular

La disolución extracelular contenía NaCl 138 mM; NaHEPES, 10 mM; CsCl 10 mM; CaCl₂ 10 mM; Glucosa 5,5 mM; KCl 5,4 mM; KH₂PO₄ 0,4 mM; Na₂HPO₄·H₂O 0,3 mM a pH = 7,4 ajustado con NaOH.

Tratamiento con el compuesto

- 5 Cada compuesto se diluyó a partir de una disolución madre 10 mM en serie usando DMSO. La concentración final de DMSO se mantuvo siempre a 0,1%.

Procedimiento experimental

- 10 Las corrientes I_{CRAC} se monitorizaron cada 2 segundos usando un protocolo de 50 milisegundos, en el que el voltaje fue elevándose en rampa desde -100 mV hasta +100 mV. El potencial de membrana se mantuvo a 0 mV entre las rampas de ensayo. En un experimento típico, las corrientes entrantes pico se desarrollarían en 50-100 segundos. Una vez que se estabilizaron las corrientes I_{CRAC}, las células se perfusionaron con un compuesto de ensayo en la disolución extracelular. Al final de un experimento, las corrientes I_{CRAC} que quedan se sometieron entonces a un compuesto de control (SKF96365, 10 μM) para asegurar que la corriente todavía se podía inhibir.

Análisis de los datos

- 15 El nivel de corriente I_{CRAC} se determinó midiendo la amplitud de corriente entrante a -80 mV de la rampa de voltaje en un análisis fuera de línea usando MATLAB. La inhibición de la corriente I_{CRAC} para cada concentración se calculó usando la amplitud pico al comienzo del experimento a partir de la misma célula. El valor de IC₅₀ y el coeficiente de Hill para cada compuesto se estimaron ajustando todos los puntos de datos individuales a una única ecuación de Hill.

Resultados

- 20 La Tabla más abajo muestra la concentración de compuestos de la invención que inhiben el 50% de la corriente I_{CRAC} en células RBL.

Compuesto Número	IC ₅₀
2	133 nM
24	147 nM
SKF96365	4000 nM

2) Células Jurkat

Células

- 25 Se hicieron crecer células T Jurkat sobre cubreobjetos de vidrio, se transfirieron a la cámara de registro, y se mantuvieron en una disolución de Ringer modificada estándar de la siguiente composición: NaCl 145 mM, KCl 2,8 mM, CsCl 10 mM, CaCl₂ 10 mM, MgCl₂ 2 mM, glucosa 10 mM, HEPES·NaOH 10 mM, pH 7,2.

Disolución Extracelular

- 30 La disolución externa contenía 10 mM de CaNaR, 11,5 mM de glucosa y el compuesto de ensayo a diversas concentraciones.

Disolución de Pipeta Intracelular

La disolución de pipeta intracelular estándar contenía: glutamato de cesio 145 mM, NaCl 8 mM, MgCl₂ 1 mM, ATP 0,5 mM, GTP 0,3 mM, pH 7,2 ajustado con CsOH. La disolución se suplementó con una mezcla de 10 mM de Cs-BAPTA y 4,3-5,3 mM de CaCl₂ para tamponar [Ca²⁺]_i a los niveles de reposo de 100-150 nM.

- 35 Registros del pinzamiento zonal

- 40 Los experimentos del pinzamiento zonal se llevaron a cabo en la configuración de célula completa herméticamente sellada a 21-25°C. Los registros de corriente de alta resolución se adquirieron mediante un sistema amplificador del pinzamiento zonal a base de ordenador (EPC-9, HEKA, Lambrecht, Alemania). Las pipetas del pinzamiento revestidas con Sylgard® tienen resistencias entre 2-4 MΩ tras llenar con la disolución intracelular estándar. Inmediatamente tras el establecimiento de la configuración de célula completa, se suministraron rampas de voltaje de 50 ms de duración que abarcan el intervalo de voltajes de -100 a +100 mV a partir de un potencial de mantenimiento de 0 mV a una tasa de 0,5 Hz durante un período de 300 a 400 segundos. Todos los voltajes se corrigieron para un potencial de unión líquido de 10 mV entre las disoluciones externa e interna. Las corrientes se

filtraron a 2,3 kHz y se digitalizaron a intervalos de 100 μ s. Las corrientes capacitivas y la resistencia en serie se determinaron y se corrigieron antes de cada rampa de voltaje usando la compensación de capacitancia automática del EPC-9.

Análisis de datos

- 5 Las primeras rampas antes de la activación de I_{CRAC} (habitualmente 1 a 3) se filtraron digitalmente a 2 kHz, se reunieron y se usaron para la resta de fuga de todos los registros de corriente subsiguientes. El desarrollo temporal de baja resolución de corrientes entrantes se extrajo de los registros de corriente de rampa individual corregidas en la fuga, midiendo la amplitud de corriente a -80 mV o un voltaje de elección.

Se espera que los compuestos de la invención inhiban la corriente I_{CRAC} en células Jurkat.

- 10 3) Células T Primarias

Preparación de Células T Primarias

- 15 Las células T primarias se obtuvieron de muestras de sangre completa humana añadiendo 100 μ l de cóctel de enriquecimiento de células T humanas RosetteSep® a 2 ml de sangre completa. La mezcla se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente, después se diluyó con un volumen igual de PBS que contiene 2% de FBS. La mezcla se colocó en capas sobre la parte superior de un medio de densidad DM-L RosetteSep®, y después se centrifugó durante 20 minutos a 1200 g a temperatura ambiente. Las células T enriquecidas se recuperaron de la interfaz plasma/medio de densidad, y después se lavaron dos veces con PBS que contiene 2% de FBS, y se usaron en experimentos de pinzamiento zonal siguiendo el procedimiento descrito para las células RBL.

Se espera que los compuestos de la invención inhiban la corriente I_{CRAC} en células T primarias.

- 20 **EJEMPLO C: INHIBICIÓN DE MÚLTIPLES CITOCINAS EN PBMC HUMANAS PRIMARIAS**

Se estimularon células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) con fitohemaglutinina (PHA) en presencia de concentraciones variables de compuestos de la invención o ciclosporina A (CsA), un inhibidor conocido de la producción de citocinas. La producción de citocinas se midió usando kits de ensayo de ELISA humanos comercialmente disponibles (de Cell Science, Inc.) siguiendo las instrucciones del fabricante.

- 25 Los compuestos de la invención son potentes inhibidores de IL-2, y se espera que sean potentes inhibidores de IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, INF- α y TNF- γ en células PBM humanas primarias. Además, no se espera que los compuestos de la invención inhiban la citocina antiinflamatoria IL-10.

EJEMPLO D: LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION SON POTENTES INHIBIDORES DE LA DESGRANULACION EN CELULAS RBL

- 30 Procedimiento:

El día antes de que se llevara a cabo el ensayo, se incubaron células RBL, que se habían hecho crecer hasta confluencia en una placa de 96 pocillos, a 37°C durante al menos 2 horas. El medio se sustituyó en cada pocillo con 100 μ l de medio reciente que contiene 2 μ g/ml de anti-DNP IgE.

- 35 Al día siguiente, las células se lavaron una vez con PRS (2,6 mM de glucosa y 0,1% de BSA) y se añadió a cada pocillo 160 μ l de PRS. Se añadió un compuesto de ensayo a un pocillo en 20 μ l de disolución a 10X de la concentración deseada, y se incubó durante 20 a 40 minutos a 37°C. Se añadieron 20 μ l de 10X anti-IgE de ratón (10 μ l/ml). Se usó SKF96365 como control positivo. La desgranulación máxima se produjo típicamente entre 15 y 40 minutos después de la adición de anti-IgE.

Resultados:

- 40 Se espera que los compuestos de la invención inhiban la desgranulación de células RBL.

EJEMPLO E: LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION SON POTENTES INHIBIDORES DE QUIMIOTAXIA EN CELULAS T

Aislamiento de células T:

- 45 Alícuotas de veinte ml de sangre completa heparinizada (2 cerdos, 1 ser humano) se sometieron a centrifugación en gradiente de densidad en Ficoll Hypaque. La capas leucocitarias que representan células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) que contienen linfocitos y monocitos se lavan una vez, se resuspenden en 12 ml de RPMI 1640 incompleto, y después se colocan en matraces de cultivo T75 revestidos con gelatina durante 1 h a 37°C. Las células no adherentes, que representan linfocitos de sangre periférica (PBLs) sin monocitos, se resuspenden en medio RPMI completo, y se colocan en columnas de lana de nailon activada poco empaquetadas, que se han equilibrado con medio tibio. Después de 1 h a 37°C, las poblaciones de células T no adherentes se eluyen
- 50

lavándolas de las columnas con medio adicional. Las preparaciones de células T se centrifugan, se resuspenden en 5 ml de RPMI incompleto, y se cuentan usando un hemocitómetro.

Ensayo de migración celular:

- 5 Alícuotas de cada preparación de células T se etiquetan con Calciin AM (TefLabs) y se suspenden a una concentración de $2,4 \times 10^6$ /ml en disolución salina equilibrada de Hank tamponada con HEPES, que contiene 1,83 mM de CaCl_2 y 0,8 mM de MgCl_2 , pH 7,4 (HHBSS). Entonces se añade un volumen igual de HHBSS que contiene 0, 20 nM, 200 nM o 2000 nM de compuesto 1 ó 20 nM de EDTA, y las células se incuban durante 30 min a 37°C.
- 10 Alícuotas de cincuenta μl de las suspensiones celulares (60.000 células) se colocan sobre la membrana (tamaño de poros 5 μm) de una unidad de quimiotaxia Neuroprobe ChemoTx de 96 pocillos que se ha fijado sobre pocillos que contienen 10 ng/ml MIP-1 α en HHBSS. Se deja que las células T migren durante 2 h a 37°C, después de lo cual la superficie apical de la membrana se limpia de células por frotamiento. Las unidades de quimiotaxia se colocan entonces en un CytoFlour 4000 (PerSeptive Bio-Systems), y se mide la fluorescencia de cada pocillo (longitudes de onda de excitación y de emisión de 450 y 530 nm, respectivamente). El número de células que migran en cada pocillo se determina a partir de una curva patrón generada midiendo la fluorescencia de diluciones en serie de dos
- 15 veces de las células etiquetadas colocadas en los pocillos inferiores de la unidad de quimiotaxia antes de fijar a la membrana.

Resultados: Se espera que los compuestos de la invención inhiban la respuesta quimiotáctica de células T porcinas y células T humanas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
 - 2,6-difluoro-N-(4-(5-(isoxazol-5-il)-3-metiltiofen-2-il)fenil)benzamida;
 - 2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida;
 - 5 2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida;
 - 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 - 2,6-difluoro-N-(4-(3-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il)fenil)benzamida;
 - 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida;
 - 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida;
 - 10 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida;
 - 2,6-difluoro-N-(6-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-3-il)benzamida;
 - N-(4-(5-(1H-imidazol-5-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida;
 - 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(4-metilpiridin-3-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida;
 - N-(4-(5-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida;
 - 15 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(tiazol-2-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 - N-(5-(5-(1H-imidazol-5-il)-2-metiltiofen-3-il)piridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida;
 - 2,6-difluoro-N-(5-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 - 3-metil-N-(5-(2-metil-5-(oxazol-5-il)tiofen-3-il)piridin-2-il)isonicotinamida;
 - N-(4-(5-(4-cloropiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida;
 - 20 2,6-difluoro-N-(4-(5-(4-metoxipiridin-3-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)benzamida;
 - 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida;
 - hidrocloruro de 2,6-difluoro-N-(4-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tiofen-3-il)fenil)benzamida; o
 - N-(4-(5-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-2-metiltiofen-3-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida; o
 - una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 2. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según se define en la reivindicación 1, un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.
3. Composición farmacéutica según se reivindica en la reivindicación 2, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y mezclas adecuadas de los mismos.
- 30 4. Composición farmacéutica según se reivindica en la reivindicación 3, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antihistaminas, analgésicos, y mezclas adecuadas de los mismos.
5. Un compuesto según se define en la reivindicación 1 para uso en:
 - (i) tratar o prevenir un trastorno inmunitario en un sujeto que lo necesite;
 - 35 (ii) tratar o prevenir una afección inflamatoria en un sujeto que lo necesite;
 - (iii) suprimir el sistema inmunitario de un sujeto que lo necesite; o
 - (iv) tratar o prevenir un trastorno alérgico en un sujeto que lo necesite.
6. Compuesto para uso según la reivindicación 5, en el que el trastorno inmunitario se selecciona del grupo que consiste en esclerosis múltiple, miastenia grave, Guillain-Barré, uveítis autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmunitaria, arteritis temporal, síndrome antifosfolípido,
- 40

- vasculitis tales como granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitíligo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, diabetes mellitus tipo 1 o mediada inmunitariamente, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, ooforitis y orquitis autoinmunitarias, trastorno autoinmunitario de la glándula suprarrenal, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjogren.
- 5
7. Compuesto para uso según la reivindicación 5, en el que la afección inflamatoria se selecciona de rechazo de transplante, rechazo de injerto de piel, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con la resorción ósea aumentada; enfermedad inflamatoria del intestino, ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett, enfermedad de Crohn; asma, síndrome disneico del adulto, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; distrofia de la córnea, tracoma, oncocerciasis, uveítis, oftalmítis simpática, endoftalmítis; gingivitis, periodontitis; tuberculosis; lepra; complicaciones urémicas, glomerulonefritis, nefrosis; esclerodermatitis, psoriasis, eccema; enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con SIDA, enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomieltis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, encefalitis vírica o autoinmunitaria; trastornos autoinmunitarios, vasculitis por complejos inmunitarios, lupus sistémico y eritematodes; lupus eritematoso sistémico (SLE); cardiomiopatía, enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, aterosclerosis, preeclampsia; insuficiencia hepática crónica, trauma cerebral y de la médula espinal, y cáncer.
- 10
8. Compuesto para uso según la reivindicación 5, en el que el trastorno alérgico es rinitis alérgica, sinusitis, rinosinusitis, otitis media crónica, otitis media recurrente, reacciones a fármacos, reacciones a picaduras de insectos, reacciones al látex, conjuntivitis, urticaria, reacciones de anafilaxis, reacciones anafilactoides, dermatitis atópica, asma, o alergias alimentarias.
- 20
9. Compuesto para uso según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que el sujeto es un ser humano.
10. El uso de un compuesto según se define en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para:
- 25
- (i) el tratamiento o prevención de un trastorno inmunitario según se define en la reivindicación 5 o la reivindicación 6 en un sujeto que lo necesite;
- (ii) el tratamiento o prevención de una afección inflamatoria según se define en la reivindicación 5 o la reivindicación 7 en un sujeto que lo necesite;
- (iii) la supresión del sistema inmunitario en un sujeto que lo necesite; o
- 30
- (iv) el tratamiento o prevención de un trastorno alérgico según se define en la reivindicación 5 o la reivindicación 8 en un sujeto que lo necesite,
- en el que el sujeto es como se define en la reivindicación 5 o la reivindicación 9.
11. Un compuesto según se define en la reivindicación 1 para uso en:
- (i) inhibir la activación de células inmunitarias;
- 35
- (ii) inhibir la producción de citocinas en una célula;
- (iii) modular un canal iónico en una célula, en el que el canal iónico está implicado en la activación de células inmunitarias; o
- (iv) inhibir la proliferación de células T y/o células B en respuesta a un antígeno.
12. Compuesto para uso según se reivindica en la reivindicación 11, en el que la citocina:
- 40
- (i) se selecciona del grupo que consiste en IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α , y sus combinaciones; o
- (ii) es IL-2.
13. Compuesto para uso según se reivindica en la reivindicación 11, en el que el canal iónico es un canal de Ca²⁺ activado por la liberación de Ca²⁺ (CRAC).
- 45
14. El uso de un compuesto según se define en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para:
- (i) inhibir la activación de células inmunitarias;
- (ii) inhibir la producción de citocinas en una célula, en el que la citocina es como se define en la reivindicación 11 o la reivindicación 12;

(iii) modular un canal iónico en una célula, en el que el canal iónico es como se define en la reivindicación 11 o la reivindicación 13; o

(iv) inhibir la proliferación de células T y/o células B en respuesta a un antígeno.