

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 086**

51 Int. Cl.:

A61K 31/12	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
A61K 31/194	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/423	(2006.01) A61P 37/02	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01) A61P 37/06	(2006.01)
A61K 39/395	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61K 45/00	(2006.01) C07D 261/20	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	
A61P 1/00	(2006.01)	
A61P 1/16	(2006.01)	
A61P 13/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2009 E 09724165 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 2258361**

54 Título: **Uso de derivado de benzofenona o la sal del mismo e inhibidor de TNF-alfa combinados y composición farmacéutica que contiene el derivado o la sal del mismo y el inhibidor**

30 Prioridad:

27.03.2008 JP 2008083730

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

14.10.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AIKAWA, YUKIHIKO y
SHIOZAWA, SHUNICHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 507 086 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

5 Uso de derivado de benzofenona o la sal del mismo e inhibidor de TNF-alfa combinados y composición farmacéutica que contiene el derivado o la sal del mismo y el inhibidor.

Campo técnico

10 La presente invención se refiere a un método de uso de un derivado de benzofenona o una sal del mismo y un inhibidor de TNF α combinados para el tratamiento tal como la cura o la prevención de enfermedades autoinmunitarias. Además, la presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene un derivado de benzofenona o una sal del mismo y un inhibidor de TNF α útiles para el tratamiento tal como la cura o la prevención de enfermedades autoinmunitarias.

Antecedentes de la técnica

15 Las enfermedades autoinmunitarias, tales como enfermedades artríticas con trastornos del tejido conectivo, tipificadas por la artritis reumatoide, ocasionan, por ejemplo, disfunciones como resultado del progreso de la destrucción de cartílago y/o hueso, y por lo tanto, esta enfermedad afecta en gran medida a la vida diaria.

20 Hasta la fecha, para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide y otros tipos de artritis, se han utilizado medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) tales como la aspirina y la indometacina, preparaciones de oro, fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), tales como la D-penicilamina, agentes inmunosupresores tales como el metotrexato, fármacos esteroideos, y similares. Sin embargo, el progreso de la destrucción de cartílago y/o hueso, que es el mayor problema de la artritis, no puede ser completamente suprimido con los métodos de tratamiento utilizados en la actualidad. Además, desde el punto de vista de los efectos secundarios, los medicamentos anteriormente mencionados no se pueden utilizar durante un largo periodo de tiempo. Por lo tanto, estos métodos de tratamiento aún no han proporcionado un tratamiento satisfactorio.

30 Como fármaco que muestra efectos sobre las enfermedades autoinmunitarias, se conocen los inhibidores de TNF α , por ejemplo (Documento No de Patente 1). Los inhibidores de TNF α suprimen la artritis a través de la inhibición de la acción del TNF α que es una citoquina importante asociada con la sinovitis y la destrucción de cartílago y/o hueso. En cuanto a tales inhibidores de TNF α , se han comercializado un anticuerpo anti-TNF α y un receptor de TNF α soluble, e incluso en la actualidad, se están llevando a cabo la investigación y el desarrollo de fármacos.

35 Por otro lado, se conocen derivados de benzofenona que tienen una acción antiartrítica. Se sabe que estos derivados de benzofenona inhiben el factor de transcripción AP-1, y como resultado, tienen una acción antiartrítica excelente (Documento de Patente 1).

40 Por otra parte, se conoce un método de uso de varios agentes anti-artritis combinados (Documento No de Patente 2). Sin embargo, el número de agentes anti-artritis para semejante uso combinado es limitado, y por lo tanto, no se han alcanzado efectos terapéuticos satisfactorios.

45 Además, no se conoce en absoluto ningún método de uso de un inhibidor de TNF α y un derivado de benzofenona que tenga acción antiartrítica combinada.

DOCUMENTO DE PATENTE 1: folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 03/042150

DOCUMENTO NO DE PATENTE 1: The New England Journal of Medicine (N. Engl. J. Med.), Vol. 355, págs. 704-712 (2006)

50 DOCUMENTO NO DE PATENTE 2: The New England Journal of Medicine (N. Engl. J. Med.), Vol. 334, págs.1287-1291 (1996)

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

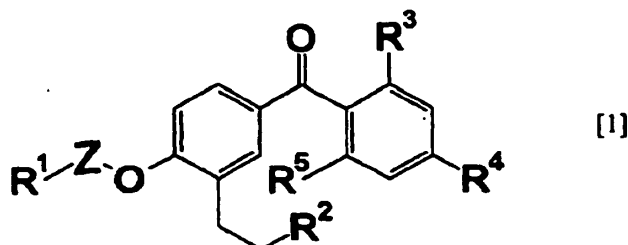
55 Se ha deseado desarrollar un método útil para el tratamiento tal como la cura o la prevención de enfermedades autoinmunitarias, y una composición farmacéutica útil para el tratamiento tal como la cura o la prevención de enfermedades autoinmunitarias.

Medios para resolver los problemas

60 En las circunstancias mencionadas anteriormente, como resultado de estudios intensivos, los autores de la presente invención han descubierto que un método de uso de un derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] a continuación o una sal del mismo y uno o más inhibidores de TNF α combinados es útil como método

para el tratamiento, tal como la cura o la prevención, de enfermedades autoinmunitarias:

[Fórmula I]



5 en donde R¹ representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo fenilo sustituido o un grupo alquilo que puede estar sustituido; Z representa un grupo alquileo que puede estar sustituido; R² representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo alcoxicarbonilo o heterocíclico carbonilo que puede estar sustituido, o un grupo carboxilo que puede estar protegido; R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo mercapto, un grupo carbamoilo, o un grupo alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilamino, acilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido; R⁴ representa un cicloalquiloxi, que puede estar sustituido; y R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo. Además, los autores de la presente invención han descubierto que una composición farmacéutica que contiene estas sustancias es útil para el tratamiento, tal como la cura o la prevención, de enfermedades autoinmunitarias. Por lo tanto, los autores de la presente invención han completado la presente invención.

20 Ventajas de la invención

El método en el que se utiliza el derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] o la sal del mismo y uno o más inhibidores de TNF α combinados es útil como método para el tratamiento, tal como la cura o la prevención, de enfermedades autoinmunitarias, y la composición farmacéutica que contiene estas sustancias es útil para el tratamiento, tal como la cura o la prevención, de enfermedades autoinmunitarias.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se describirá con detalle a continuación.

En la presente descripción, cada término tiene los siguientes significados, a menos que se especifique lo contrario.

Un átomo de halógeno se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo; un grupo alquilo se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo y octilo; un grupo alquilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo e isopentilo; un grupo halógenoalquilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo halógenoalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado tal como fluorometilo, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, cloroetilo, dicloroetilo, tricloroetilo y cloropropilo; un grupo alcoxi inferior alquilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado tal como metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, metoxietilo y etoxietilo; un grupo hidroxialquilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo hidroxialquilo C₁-C₆ lineal o ramificado tal como hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxipropilo; y un grupo aminoalquilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo aminoalquilo C₁-C₆ tal como aminometilo, aminoetilo y aminopropilo.

Un grupo alquenoilo se refiere, por ejemplo, a un grupo alquenoilo C₂-C₁₂ lineal o ramificado tal como vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo; y un grupo alquenoilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquenoilo C₂-C₆ lineal o ramificado tal como vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo y pentenilo.

Un grupo cicloalquilo se refiere, por ejemplo, a un grupo cicloalquilo C₃-C₇ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; un grupo cicloalquiloxi se refiere, por ejemplo, a un grupo cicloalquiloxi C₃-C₇ tal como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y ciclopentiloxi; y un grupo cicloalquenoiloxi se refiere, por ejemplo, a un grupo cicloalquenoiloxi C₅-C₇ tal como ciclopenteniloxi y ciclohexeniloxi.

Un grupo arilo se refiere, por ejemplo, a fenilo, toliolo y naftilo; y un grupo aralquilo se refiere, por ejemplo, a un grupo aralquilo C₁-C₁₂ tal como bencilo, difenilmetilo, tritilo, fenetilo, 4-metilbencilo y naftilmetilo.

5 Un grupo ariloxi se refiere, por ejemplo, a fenoxi y naftoxi; y un grupo ariloxicarbonilo se refiere, por ejemplo, a fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo.

10 Un grupo alcoxi se refiere, por ejemplo, a un grupo alcoxi C₁-C₁₂ lineal o ramificado tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi, heptiloxi y octiloxi; un grupo alcoxi inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi e isopentiloxi; y un grupo alcóxialquilo se refiere, por ejemplo, a metoximetilo, etoximetilo y 2-(trimetilsilil)etoximetilo.

15 Un grupo alquileo se refiere, por ejemplo, a un grupo alquileo C₁-C₁₂ lineal o ramificado tal como metileno, etileno y propileno.

20 Un grupo alcoxicarbonilo se refiere, por ejemplo, a un grupo alcoxicarbonilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y pentiloxicarbonilo; un grupo alcoxicarbonilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquioxicarbonilo C₁-C₆ lineal o ramificado tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y propoxicarbonilo; un grupo alcoxi(inferior)carbonilalquilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado tal como metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, n-propoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo y etoxicarboniletilo; y un grupo aralquioxicarbonilo se refiere, por ejemplo, a un grupo aralquilo(C₁-C₁₂)oxicarbonilo tal como benciloxicarbonilo y 4-metilbenciloxicarbonilo.

25 Un grupo alcoximino inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alcoximino C₁-C₆ lineal o ramificado tal como metoximino y etoximino; un grupo alquilamino se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilamino C₁-C₁₂ lineal o ramificado tal como metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, hexilamino, heptilamino y octilamino; un grupo alquilamino inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo mono o di-alquilamino C₁-C₆ lineal o ramificado tal como metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino y metiletilamino; un grupo alquil(inferior)aminoalquilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo mono o dialquil(C₁-C₆)aminoalquilo C₁-C₆ tal como metilaminometilo, metilaminoetilo, etilaminometilo, metilaminopropilo, propilaminoetilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo y dimetilaminopropil; y un grupo alquilideno inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilideno C₁-C₆ tal como metileno, etilideno, propilideno e isopropilideno.

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

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

55 Un grupo acilo se refiere, por ejemplo, a un grupo formilo, un grupo alcanilo C₂-C₁₂ lineal o ramificado tal como acetilo, isovalerilo, propionilo y pivaloilo, un grupo aralquilarcarbonilo tal como bencilcarbonilo, un grupo aroilo tal como benzoilo y naftoilo, y un grupo carbonilo heterocíclico tal como los grupos nicotinoilo, tenoilo, pirrolidinocarbonilo y furoilo; y un grupo acilamino se refiere, por ejemplo, a un grupo acilamino C₁-C₆ tal como formilamino, acetilamino, propionilamino y butirilamino.

60

- Un grupo amino cíclico puede referirse, por ejemplo, a cualquiera de los grupos amino cíclicos saturados y amino cíclicos insaturados, y puede contener además uno o más heteroátomos tales como átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre y carbonos de carbonilo en el anillo del mismo, y también puede ser un grupo anular monocíclico, bicíclico o tricíclico. Más específicamente, semejante grupo amino cíclico se refiere a: un grupo amino cíclico de 3 a 7 miembros monocíclico saturado o insaturado que tiene un átomo de nitrógeno, tal como aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolin-1-ilo, pirrol-1-ilo, dihidropiridin-1-ilo, piperidin-1-ilo, dihidroazepin-1-ilo y perhidroazepin-1-ilo; un grupo amino cíclico de 3 a 7 miembros monocíclico saturado o insaturado que tiene dos átomos de nitrógeno, tal como imidazol-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolin-1-ilo, pirazolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirimidin-1-ilo, perhidropirazin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo; un grupo amino cíclico de 3 a 7 miembros monocíclico saturado o insaturado que tiene tres o más átomos de nitrógeno, tal como 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2-dihidro-1,2,4-triazin-1-ilo y perhidro-S-triazin-1-ilo; un grupo amino cíclico de 3 a 7 miembros monocíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno y átomos de azufre, además de átomos de nitrógeno, tal como oxazolidin-3-ilo, isoxazolidin-2-ilo, morfolin-4-ilo, tiazolidin-3-ilo, isotiazolidin-2-ilo, tiomorfolin-4-ilo, homotiomorfolin-4-ilo y 1,2,4-tiadiazolin-2-ilo; un grupo amino bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, tal como isoindolil-2-ilo, indolin-1-ilo, 1H-indazol-1-ilo, purin-7-ilo y tetrahydroquinolin-1-ilo; y un grupo amino cíclico de 5 a 12 miembros saturado o insaturado, espiro o entrecruzado, tal como 5-azaespiro[2,4]heptan-5-ilo, 2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonan-8-ilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-ilo, 2-oxa-5,8-diazabicyclo[4,3,0]nonan-8-ilo, 2,8-diazaespiro[4,4]nonan-2-ilo y 7-azabicyclo[2,2,1]heptan-7-ilo.
- Un grupo alquiltio se refiere, por ejemplo, a un grupo alquiltio C₁-C₁₂ lineal o ramificado tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, isopentiltio, hexiltio, heptiltio y octiltio; y un grupo alquiltio inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio e isopentiltio.
- Un grupo alquilsulfonilo se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilsulfonilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, hexilsulfonilo, heptilsulfonilo y octilsulfonilo; un grupo alquilsulfonilo se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilsulfonilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, hexilsulfonilo, heptilsulfonilo y octilsulfonilo; y un grupo arilsulfonilo se refiere, por ejemplo, a bencenosulfonilo y p-toluenosulfonilo.
- Un grupo alquilsulfonilamino se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₁₂ lineal o ramificado tal como metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino, terc-butilsulfonilamino, pentilsulfonilamino, isopentilsulfonilamino, hexilsulfonilamino, heptilsulfonilamino y octilsulfonilamino; y un grupo arilsulfonilamino se refiere, por ejemplo, a un grupo aril-SO₂NH- tal como fenilsulfonilamino y naftilsulfonilamino.
- Un grupo alquilsulfonilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ lineal o ramificado tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo; y un grupo alquilsulfonilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ lineal o ramificado tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo y pentilsulfonilo.
- Un grupo alquilcarbamoilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo mono o di-carbamoilo C₁-C₆ tal como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo y metiletilcarbamoilo; y un grupo alquilsulfonilamino inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₆ lineal o ramificado tal como metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino, terc-butilsulfonilamino y pentilsulfonilamino.
- Un grupo alquilsulfonilcarbamoilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilcarbamoilo lineal o ramificado tal como metilsulfonilcarbamoilo, etilsulfonilcarbamoilo, n-propilsulfonilcarbamoilo, isopropilsulfonilcarbamoilo, n-butilsulfonilcarbamoilo, isobutilsulfonilcarbamoilo, sec-butilsulfonilcarbamoilo, terc-butilsulfonilcarbamoilo y pentilsulfonilcarbamoilo; y un grupo alquilaminosulfonilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo mono-o di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆ tal como metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, propilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo y metiletilaminosulfonilo.
- Un grupo carboxilalquenilo inferior se refiere, por ejemplo, a un grupo alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado sustituido con un grupo carboxilo.
- Un grupo alquilo inferior heterocíclico se refiere, por ejemplo, a un grupo heterocíclico sustituido con un grupo alquilo inferior lineal o ramificado; y un grupo heterocíclico hidroxilado se refiere, por ejemplo, un grupo heterocíclico sustituido con un grupo hidroxilo.

Un grupo alcoxi(inferior)alcoxi inferior se refiere a un grupo alcoxi $C_1.C_6$ lineal o ramificado sustituido con un grupo alcoxi inferior.

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

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

15 Un grupo protector de amino incluye cualquier grupo que pueda ser utilizado normalmente como grupo protector de un grupo amino, por ejemplo, los grupos descritos en W. Greene et al. "Protective Groups in Organic Synthesis" Tercera Edición, págs. 494-615, 1999, John Wiley & Sons, Inc. Más específicamente, los ejemplos de un grupo protector de amino incluyen un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo aralquiloalcoxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo aralquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo arilsulfonilo.

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

25 Cada uno de los grupos heterocíclicos, fenilo y alquilo representados por R^1 ; los grupos heterocíclicos, alcoxycarbonilo y carbonilo heterocíclico representados por R^2 ; los grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilamino, acilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino y heterocíclicos representados por R^3 ; y los grupos alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo, cicloalquilo, heterocíclico-oxi y heterocíclicos representados por R^4 puede estar sustituido además con uno o más grupos seleccionados entre un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, carboxilo, fosforilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, aminosulfonilo, sulfo, hidroxil alquilo inferior, aminoalquilo inferior, amino cíclico, alquilamino inferior y alquil(inferior)aminoalquilo inferior que pueden estar protegidos, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo aralquilo, un grupo alquilideno inferior, un grupo mercapto, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo inferior, un grupo carbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo alquilaminosulfonilo inferior, un grupo carboxialqueno inferior, un grupo heterocíclico hidroxilado, un grupo alquilo inferior heterocíclico, un grupo alcoxi(inferior)alcoxi inferior, un grupo halógenoalquilo inferior, un grupo alcoxi(inferior)alquilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo(inferior)alquilo inferior, y un grupo alcoximino inferior.

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

50 Cada sustituyente anteriormente mencionado puede estar adicionalmente sustituido con los grupos ilustrados como sustituyentes para cada sustituyente.

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

La sal del compuesto de fórmula general [1] incluye sales comúnmente conocidas formadas con un grupo alcalino tal como un grupo amino, o con un grupo ácido tal como un grupo hidroxilo o carboxilo.

60 Los ejemplos de las sales formadas con un grupo alcalino incluyen las sales con ácidos minerales tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico; las sales con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y las sales con ácido sulfónico tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitilenosulfónico y ácido naftalenosulfónico.

Los ejemplos de las sales formadas con un grupo ácido incluyen sales con metales alcalinos tales como sodio y potasio; sales con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; sales de amonio; y sales con bases orgánicas que contienen nitrógeno tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N, N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibenciletilendiamina.

Además, entre las sales descritas anteriormente, una sal preferible del compuesto de fórmula general [1] es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Los compuestos preferidos como derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] o la sal del mismo son los siguientes.

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

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

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

Es preferible el compuesto en donde R⁴ es un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido. Es más preferible el compuesto en donde R⁴ es un grupo cicloalquilo.

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

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

Los derivados de la benzofenona preferidos representados por la fórmula general [1] incluyen: 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi)fenil)propionato de 2 (4-morfolinil)etilo; ácido 4-((2-(2-carboxietil)-4-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)fenoxi)metil)benzoico; ácido 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((4-(3-hidroxi-5-isoxazolil)bencil)oxi)fenil)propiónico; y ácido 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi)fenil)propionico; o las sales de los mismos. De estos, son más preferibles el ácido 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi)fenil)propionico o las sales del mismo.

El derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] se produce combinando métodos conocidos. Por ejemplo, puede ser producido por el método descrito en el Documento de Patente 1.

Las enfermedades autoinmunitarias de la presente invención incluyen: enfermedades artríticas tales como artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil y artritis psoriásica; enfermedades inflamatorias del intestino tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; lupus eritematoso generalizado; esclerodermia; Enfermedad de Behcet; fiebre reumática; polimiositis; periarteritis nodosa; síndrome de Sjögren; hepatitis crónica activa; y nefritis glomerular. De estas enfermedades, son preferibles las enfermedades artríticas, y es más preferible la artritis reumatoide.

Los ejemplos del inhibidor de TNFα utilizado en la presente invención incluyen compuestos que tienen una acción inhibidora de TNFα, tales como anticuerpos anti-TNFα y los receptores de TNFα solubles. Son más preferibles los anticuerpos anti-TNFα.

La ruta de administración de la composición farmacéutica de la presente invención no está particularmente limitado. La presente composición farmacéutica se puede administrar por vía intravenosa, oral, intramuscular, subcutánea, inhalación, pulverización, u otras rutas de administración. Además, el derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] o la sal del mismo se pueden administrar al mismo tiempo que el inhibidor de TNFα, o en un orden específico.

El método de utilización del derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] o la sal del mismo y uno o más inhibidores de TNFα combinados de acuerdo con la presente invención es útil como un método para el tratamiento, tal como la cura o la prevención, de enfermedades autoinmunitarias. Además, este método se utiliza

más ventajosamente para la cura de las enfermedades antes mencionadas.

Por otra parte, una composición farmacéutica que contiene el derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] o la sal del mismo y uno o más inhibidores de TNF α es útil para el tratamiento, tal como la cura o la prevención, de enfermedades autoinmunitarias. Además, esta composición farmacéutica se utiliza provechosamente para la cura de las enfermedades anteriormente mencionadas.

De acuerdo con el método y la composición farmacéutica de la presente invención, se hace posible el tratamiento, tal como la cura o la prevención, de enfermedades autoinmunitarias más graves. Además, incluso si las cantidades de agentes individuales utilizadas se reducen y después se administran, la composición farmacéutica todavía exhibe una acción fuerte. Por lo tanto, se hace posible reducir los efectos secundarios de los agentes individuales.

Cuando se utiliza la composición farmacéutica de la presente invención, los aditivos de formulación tales como excipientes, portadores y agentes de dilución, que se utilizan generalmente para la formulación, se pueden mezclar adecuadamente con la presente composición farmacéutica. De acuerdo con un método corriente, estas composiciones se pueden formular en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, gránulos, píldoras, suspensiones, emulsiones, líquidos, formulaciones en polvo, supositorios, gotas oculares, gotas nasales, gotas para los oídos, parches cutáneos adhesivos, ungüentos, inyecciones y similares, y se pueden administrar por vía oral o parenteral. Por otra parte, el método de administración, la dosis y el número de dosis de las preparaciones se pueden determinar arbitrariamente en función de la edad y el peso del paciente, y de la gravedad de los síntomas del paciente. El intervalo de dosificación recomendado para los pacientes adultos es generalmente de 0,01 a 1.000 mg/kg/día mediante administración oral o administración parenteral (por ejemplo, inyección, goteo intravenoso y administración rectal) o bien de una vez o bien dividida en varias administraciones, o bien mediante la administración de dosis durante varios días a la vez.

Ejemplos

La presente invención se describirá en los siguientes ejemplos de ensayo. Sin embargo, estos ejemplos no están destinados a limitar el alcance de la presente invención.

Se seleccionó el ácido 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi)-fenil)propiónico (denominado en lo sucesivo compuesto A) como sustancia de ensayo. Se seleccionó un anticuerpo anti-TNF α (clon Núm. TN3-19.12, R & D Systems) como inhibidor de TNF α .

Ejemplo de Ensayo 1 (Efectos del uso combinado del compuesto A y el anticuerpo anti-TNF α sobre la artritis inducida por colágeno de tipo II en ratón)

Se utilizaron ratones DBA/1J de ocho semanas de edad, macho (9 o 10 ratones por grupo; Charles River Laboratories Japón). Se mezcló colágeno bovino de tipo II de 2 mg/mL disuelto en una solución de ácido acético de 0,1 moles/L (Koken Co., Ltd.) con un volumen igual de coadyuvante completo de Freund (BD Diagnostic Systems) para preparar una emulsión. La emulsión (0,2 ml) se inyectó por vía intradérmica en la cadera de cada ratón. Veintiún días después de la inmunización primaria, se llevó a cabo el mismo tratamiento (sensibilización secundaria), de modo que se indujo artritis por colágeno de tipo II.

El compuesto A se disolvió en el doble de la cantidad en moles de la solución de hidróxido de sodio, y a continuación se añadió a la solución de 3 veces el peso de polivinilpirrolidona, seguido de la dilución con agua destilada. La concentración del compuesto A en la solución de dosificación del compuesto A (30 mg/kg) se ajustó para que fuera de 3 mg/mL. La concentración del compuesto A en la solución de dosificación del compuesto A (3 mg/kg) para administración combinada se ajustó a 0,3 mg/mL. Cada solución de dosificación se administró por vía oral a los ratones.

El anticuerpo anti-TNF α se disolvió en solución salina tamponada con fosfato. La concentración del anticuerpo anti-TNF α en la solución de dosificación del anticuerpo anti-TNF α (250 g/ratón) se ajustó a 1,25 mg/ml. La concentración del anticuerpo anti-TNF α en la solución de dosificación del anticuerpo anti-TNF α (50 g/ratón) para la administración combinada se ajustó para que fuera de 0,25 mg/ml. Cada solución de dosificación se administró por vía intraperitoneal a los ratones.

Al grupo control, se le administró la solución de polivinilpirrolidona por vía oral, y se le administró IgG de hámster (MP Biomedical) disuelta en solución salina tamponada con fosfato (concentración de IgG de hámster: 0,25 mg/mL) por vía intraperitoneal.

Después de la segunda inmunización, los ratones que desarrollaron artritis se dividieron en grupos sucesivamente. A partir de entonces, desde el día en el que se observó la aparición de la artritis (día 1), se administró el compuesto A una vez al día durante 10 días, y se administró el anticuerpo anti-TNF α el día 1, el día 4 y el día 8.

La parte de los nudillos y las articulaciones de la muñeca y las porciones del tarso de las cuatro patas de cada ratón se evaluaron utilizando las 4 puntuaciones siguientes. En un total de las cuatro patas, la puntuación máxima de artritis se fijó en 12 puntos.

- 5 0: sin cambios
- 1: inflamación de uno o dos dedos de los pies o ligera hinchazón del tobillo
- 2: hinchazón de tres o más dedos de los pies, o hinchazón moderada del tobillo
- 3: gran hinchazón de las patas

10 Además, se obtuvo la tasa de inhibición de la artritis mediante la siguiente fórmula:

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

15 Los resultados de la artritis el día siguiente de la administración final se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Grupo de dosificación	Tasa de inhibición de la artritis (%)
Compuesto A (30 mg / kg)	23
Anticuerpo anti-TNF α 250 g/ratón	32
Compuesto A 3 mg/kg y anticuerpo anti-TNF α 50 g/ratón	50

20 Las tasas de inhibición de la artritis del grupo al que se había administrado el Compuesto A (30 mg/kg) y del grupo al que se había administrado el anticuerpo anti-TNF α (250 g/ratón) fueron de 23% y 32%, respectivamente. En contraste, la tasa de inhibición de la artritis en el grupo al que se habían aplicado combinados tanto el Compuesto A (3 mg/kg) como el anticuerpo anti-TNF α (50 g/ratón), fue del 50%. Por lo tanto, el uso combinado del Compuesto A y el anticuerpo anti-TNF α inhibía la artritis de una manera extremadamente fuerte.

25 Las dosis de Compuesto A y anticuerpo anti-TNF α en el uso combinado fueron extremadamente pequeñas, a saber, 1/10 y 1/5 de la dosis alta de Compuesto A (30 mg/kg) y la dosis alta de anticuerpo anti-TNF α (250 g/ratón), respectivamente. Sin embargo, el uso combinado del Compuesto A y el anticuerpo anti-TNF α mostró un efecto anti-artrítico significativamente fuerte.

30 Como se desprende de los resultados anteriores, una administración combinada del derivado de benzofenona representado por la fórmula general [1] o la sal del mismo y uno o más inhibidores de TNF α muestra efectos anti-artritis sinérgicos, y por lo tanto es útil para el tratamiento, tal como la cura y la prevención, de la artritis.

35 **Aplicabilidad industrial**

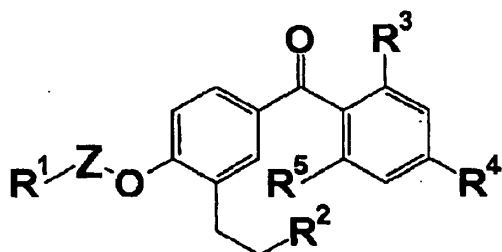
40 Un método de utilización de un derivado de benzofenona o una sal del mismo y uno o más inhibidores de TNF α combinados es útil como método para el tratamiento, tal como la cura o la prevención, de enfermedades autoinmunitarias. Una composición farmacéutica que contiene estas sustancias es útil para el tratamiento, tal como la cura o la prevención, de enfermedades autoinmunitarias.

45

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de un derivado de benzofenona representado por la fórmula general de más abajo o una sal del mismo y uno o más inhibidores de TNF α para su uso en un método de tratamiento de enfermedades autoinmunitarias:

[Fórmula I]



en donde

R¹ representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo fenilo sustituido o un grupo alquilo que puede estar sustituido;

Z representa un grupo alquileo que puede estar sustituido;

R² representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo alcoxicarbonilo o heterocíclico carbonilo que puede estar sustituido, o un grupo carboxilo que puede estar protegido;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo mercapto, un grupo carbamoilo, o un grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, acilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino o heterocíclico que puede estar sustituido;

R⁴ representa un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido; y

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo.

2. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, o un grupo fenilo sustituido;

R² representa un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo alquilo;

R³ representa un grupo hidroxilo que puede estar protegido;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno; y

Z representa un grupo alquileo.

3. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R¹ representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido; R² representa un grupo carboxilo; y R³ representa un grupo hidroxilo.

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

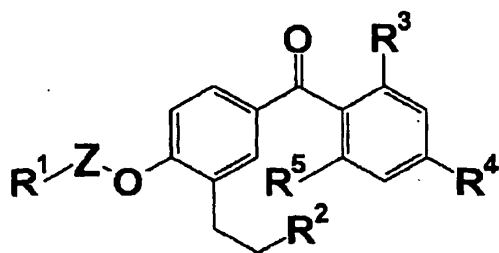
5. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de benzofenona es ácido 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi)fenil)propiónico.

6. La combinación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en donde el inhibidor de TNF α es un anticuerpo anti-TNF α .

7. La combinación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en donde las enfermedades autoinmunitarias son enfermedades artríticas.

8. Una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, que comprende un derivado de benzofenona representado por la fórmula general de más abajo o una sal del mismo y uno o más inhibidores de TNF α :

[Fórmula 2]



5 en donde

R¹ representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo fenilo sustituido o un grupo alquilo que puede estar sustituido;

Z representa un grupo alquileo que puede estar sustituido;

10 R² representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo alcoxicarbonilo o heterocíclico carbonilo que puede estar sustituido, o un grupo carboxilo que puede estar protegido;

15 R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo mercapto, un grupo carbamoilo, o un grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilamino, acilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;

R⁴ representa un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido; y

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo.

20 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde

R¹ representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, o un grupo fenilo sustituido;

R² representa un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo alquilo;

R³ representa un grupo hidroxilo que puede estar protegido;

25 R⁵ representa un átomo de hidrógeno; y

Z representa un grupo alquileo.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en donde

R¹ representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;

30 R² representa un grupo carboxilo; y

R³ representa un grupo hidroxilo.

35 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el derivado de benzofenona es un compuesto seleccionado entre 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi)fenil)propionato de 2-(4-morfolinil)etilo, ácido 4-((2-(2-carboxietil)-4-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-fenoxi)metil)benzoico y ácido 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((4-(3-hidroxi-5-isoxazolil)encil)oxi)fenil)-propiónico.

40 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el derivado de benzofenona es ácido 3-(5-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-((3-hidroxi-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi)fenil)propiónico.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 12, en donde el inhibidor de TNF α es un anticuerpo anti-TNF α .

45 14. Un kit que comprende

(i) un derivado de benzofenona como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal del mismo y

(ii) uno o más inhibidores de TNF α .

50 15. El kit de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el inhibidor de TNF α es un anticuerpo anti-TNF α .