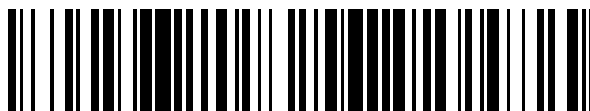


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 205**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 263/48 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2013 E 13157419 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2634185**

54 Título: **Inhibidores de quinasa TYK2**

30 Prioridad:

02.03.2012 US 201261605952 P

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

11.04.2016

73 Titular/es:

**SAREUM LIMITED (100.0%)
Unit 2A, Langford Arch London Road
Pampisford, Cambridge, CB22 3FX, GB**

72 Inventor/es:

READER, JOHN CHARLES

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 566 205 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinasa TYK2

Compuestos farmacéuticos

5 Esta invención se relaciona con compuestos que inhiben o modulan la actividad de las quinasas JAK, en particular quinasa TYK2, y con el uso de los compuestos en el tratamiento o la profilaxis de estados o condiciones de enfermedad mediadas por las quinasas.

Antecedentes de la invención

10 Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables por el control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (Hardie and Hanks (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II*, Academic Press, San Diego, CA). Las quinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se ha identificado que los motivos de secuencia generalmente corresponden a cada una de estas familias de quinasas (por ejemplo, Hanks and Hunter, *FASEB J.*, (1995) 9: 576-596; Knighton, et al., *Science*, (1991) 253, 407-414; Hiles, et al., *Cell*, (1992) 70, 419-429; Kunz, et al., *Cell*, (1993) 73, 585-596; Garcia-Bustos, et al., *EMBO J.*, (1994) 13, 2352-2361)

15 Las proteínas quinasas se pueden caracterizar por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras quinasas, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-lípido e interacciones proteína-polinucleótido. Una proteína quinasa individual puede ser regulada por más de un mecanismo.

20 Las quinasas regulan muchos diferentes procesos celulares que incluyen, pero no se limitan a, la proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, añadiendo grupos fosfato a proteínas objetivo. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores moleculares de encendido/apagado que pueden modular o regular la función biológica de proteína objetivo. La fosforilación de proteínas objetivo se produce en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, tensiones ambientales o nutricionales, etc. Las funciones de la proteína quinasa apropiadas en las rutas de señalización para activar o inactivar (ya sea directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, proteína reguladora, receptor, proteína del citoesqueleto, el canal o la bomba de iones, o factor de transcripción. La señalización no controlada debido a un control defectuoso de la fosforilación de proteínas ha sido implicada en un número de enfermedades, incluyendo, por ejemplo, inflamación, 25 cáncer, alergia/asma, enfermedades y condiciones del sistema inmune, enfermedades y condiciones del sistema nervioso central, y la angiogénesis.

35 La familia Janus quinasa (JAK) es una familia de tirosina quinasas no receptoras intracelulares, que varían en tamaño de 120 a 140 kDa, que transduce señales mediada por citoquinas a través de la ruta JAK-STAT. La familia JAK desempeña un papel en la regulación dependiente de citoquinas de la proliferación y función de las células involucradas en la respuesta inmune. En la actualidad, hay cuatro miembros de la familia JAK de mamíferos conocidos: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan ubicuamente, mientras que JAK3 se expresa en los linajes mieloides y linfoides. Los miembros de la familia JAK son tirosina quinasas no receptoras que se asocian con muchas citoquinas hematopoyéticas, las tirosina quinasas receptoras y GPCRs.

40 Cada proteína quinasa JAK tiene un dominio quinasa y un dominio de pseudoquinasa catalíticamente inactivo. Las proteínas JAK se enlazan a los receptores de citoquinas a través de sus dominios FERM aminoterminal (Banda-4.1, ezrina, radixina, moesina). Después del enlazamiento de las citoquinas a sus receptores, las JAK se activan y fosforilan los receptores, creando de este modo sitios de acoplamiento para moléculas de señalización, especialmente para miembros de la familia de transductor de señal y activador de la traducción (STAT) (Yamaoka et al, 2004. *The Janus kinases (Jaks)*. *Genome Biology* 5(12): 253).

45 En los mamíferos, JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan ubicuamente. El papel de TYK2 en la respuesta biológica a las citoquinas se ha caracterizado usando una línea celular humana mutante que era resistente a los efectos de interferones de Tipo I (IFNs) y mediante la demostración de que la sensibilidad de IFN α podría ser restaurada por complementación genética de TYK2 (Velazquez et al, 1992. *Cell* 70, 313-322). Además, estudios in vitro han implicado TYK2 en las rutas de señalización de otras múltiples citoquinas involucradas tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. Sin embargo, el análisis de ratones TYK2 $^{-/-}$ reveló defectos inmunológicos menos profundos que se habían previsto (Karaghiosoff et al, 2000. *Immunity* 13, 549-560; Shimoda et al, 2000. *Immunity* 13, 561-671). Sorprendentemente, los ratones deficientes de TYK2 muestran simplemente sensibilidad reducida a IFN α / β y la señal normalmente para la interleucina 6 (IL-6) y la interleucina 10 (IL-10), las dos activan TYK2 in vitro. En contraste, TYK2 demostró ser esencial para la señalización de IL-12 con la ausencia de TYK2 dando como resultado la activación defectuosa de STAT4 y el fracaso de las células T de estos ratones para diferenciarse en células Th1 que producen 55

IFN γ . Consistente con la participación de TYK2 en la mediación de los efectos biológicos de los IFNs de Tipo I e IL-12, los ratones TYK2^{-/-} eran más susceptibles a las infecciones virales y bacterianas.

5 Hasta ahora se ha descrito solamente un paciente individual con una deficiencia de TYK2 recesiva autosómica (Minegishi et al, 2006. *Immunity* 25, 745-755). La eliminación homocigótica de cuatro pares de bases (GCTT en nucleótido 550 en el gen TYK2) y la consiguiente mutación de desplazamiento del marco en el ADN de codificación del paciente introdujo un codón de parada prematuro y dio como resultado el truncamiento de la proteína TYK2 en el aminoácido 90. El fenotipo de esta mutación nula en células humanas fue mucho más severo que lo predicho por los estudios en células murinas que carecen de TYK2. El paciente desplegó características clínicas reminiscentes del síndrome hiper-IgE (HIES) de inmunodeficiencia primaria incluyendo abscesos recurrentes de la piel, dermatitis atópica, niveles altamente elevados de IgE en suero y susceptibilidad a infecciones oportunistas múltiples.

10 Contrario a los informes en ratones ^{-/-}TYK2, se encontró que la señalización mediante una amplia variedad de citoquinas se alteraba resaltando así papeles no redundantes para TYK2 humana en la función de los IFN de Tipo I, IL-6, IL-10, IL-12 e IL 23. También se observó un desequilibrio en la diferenciación de células cooperadoras T, con las células T del paciente que presentan una inclinación extrema hacia el desarrollo de células Th2 que producen IL-4 y diferenciación alterada de Th1. En efecto, estos defectos de señalización de las citoquinas podrían ser responsables de muchas de las manifestaciones clínicas descritas, por ejemplo la dermatitis atópica y niveles elevados de IgE (Th2 potenciada), incidencia incrementada de las infecciones virales (defecto de IFN), infección con bacterias intracelulares (defectos de IL-12/Th1) y bacterias extracelulares (defecto de IL-6 e IL-23/Th17). Evidencias que surgen a partir de estudios de asociación de todo el genoma sugiere que los polimorfismos de nucleótido individual (SNPs) en el gen TYK2 influyen significativamente en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes.

15 Variantes de TYK2 menos eficientes se asocian con la protección contra el lupus eritematoso sistémico (SLE) (TYK2 rs2304256 and rs12720270, Sigurdsson et al, 2005. *Am. J. Hum. Genet.* 76, 528-537; Graham et al, 2007. *Rheumatology* 46, 927-930; Hellquist et al, 2009. *J. Rheumatol.* 36, 1631-1638; Jarvinen et al, 2010. *Exp. Dermatol.* 19, 123-131) and multiple sclerosis (MS) (rs34536443, Ban et al, 2009. *Eur. J. Hum. Genet.* 17, 1309-1313; Mero et al, 2009. *Eur. J. Hum. Genet.* 18, 502-504), mientras que las mutaciones predichAs con ganancia de función incrementan la susceptibilidad a la enfermedad inflamatoria intestinal. (IBD) (rs280519 and rs2304256, Sato et al, 2009. *J. Clin. Immunol.* 29, 815-825).

25 En apoyo de la participación de TYK2 en los procesos de enfermedades inmunopatológicas, se ha demostrado que los ratones B10.D1 que albergan una mutación sin sentido en el dominio de pseudoquinasa de TYK2 que da como resultado la ausencia de la proteína TYK2 codificada son resistentes tanto a la artritis autoinmune (CIA) como a la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) (Shaw et al, 2003. *PNAS* 100, 11594- 11599; Spach et al, 2009. *J. Immunol.* 182, 7776-7783). Adicionalmente, un estudio reciente mostró que ratones ^{-/-} TYK2 eran completamente resistentes a la EAE inducida por MOG (Oyamada et al, 2009. *J. Immunol.* 183, 7539-7546). En estos ratones la resistencia fue acompañada por una falta de células CD4 T que infiltran la médula espinal, una falla de señalización a través de IL-12R e IL-23R y por lo tanto la incapacidad para subregular los niveles encefalitogénicas de IFN e IL-17.

30 El no receptor de tirosina quinasa TYK2 juega papeles esenciales en la inmunidad tanto innata como adaptativa. Una falta de expresión de TYK2 se manifiesta en la señalización atenuada de múltiples citoquinas proinflamatorias y un profundo desequilibrio en la diferenciación de células cooperadoras T. Adicionalmente, la evidencia de los estudios de asociación genética apoya que TYK2 es un gen de susceptibilidad a la enfermedad autoinmune compartida. En conjunto, estas razones sugieren TYK2 como un objetivo para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

35 La sobreexpresión de quinasa TYK2 ha sido implicada en el desarrollo de algunos estados de enfermedad. Por ejemplo, se encontraron niveles elevados de TYK2 en pacientes que sufren de sarcoidosis pulmonar progresiva (Schischmanoff et al., *Sarcoidosis Vasc. Diffuse.*, 2006, 23(2), 101-7).

40 Se han reportado en la literatura varios inhibidores de la familia JAK que pueden ser útiles en el campo médico (Ghoreschi et al, 2009. *Immunol Rev*, 228:273-287). Se espera que un inhibidor de TYK2 selectivo que inhibe TYK2 con mayor potencia que JAK2 puede tener propiedades terapéuticas ventajosas, ya que la inhibición de JAK2 puede causar anemia (Ghoreschi et al, 2009. *Nature Immunol.* 4, 356-360).

45 Incluso aunque los inhibidores de TYK2 son conocidos en la técnica hay una necesidad de proveer inhibidores de TYK2 adicionales que tengan al menos parcialmente propiedades relevantes farmacéuticamente más efectivas, como actividad, selectividad especialmente sobre quinasa JAK2, y propiedades ADMET. Así, un objeto de la presente invención es proveer una nueva clase de compuestos como inhibidores de TYK2 que muestren preferiblemente selectividad sobre JAK2 y puedan ser efectivos en el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados con TYK2.

50 El documento WO2012/000970 (Cellzome) divulga una serie de triazolopiridinas como inhibidores de la quinasa TYK2. El documento WO2011/113802 (Roche) divulga una serie de imidazopiridinas como inhibidores de la quinasa TYK2. Las propiedades de las quinasas JAK y su relevancia como objetivos terapéuticas también se divulgan en los documentos WO2008/156726, WO2009/155156, WO2010/005841 y WO2010/011375, todo en nombre de Merck.

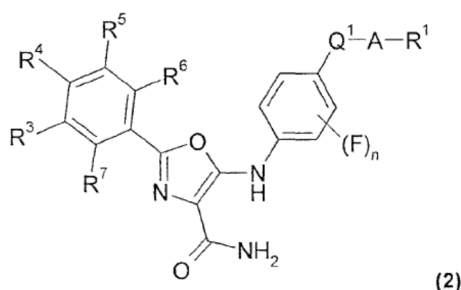
El documento WO2010/055304 (Sareum) divulga una familia de carboxamidas de oxazol sustituidas para uso en la profilaxis o tratamiento de enfermedades autoinmunes y, en particular, de esclerosis múltiple. Los compuestos divulgados en el documento WO2010/055304 se describen como inhibidores de la quinasa FLT3. El efecto inhibidor de la quinasa de carboxamidas de oxazol se divulga también en la solicitud de patente Internacional WO2008/139161 (Sareum).

Resumen de la invención

Ahora se ha encontrado que un subgrupo de compuestos del tipo divulgado en los documentos WO2008/139161 y WO2010/055304 son inhibidores particularmente efectivos de TYK2 quinasa y, adicionalmente, demuestran selectividad contra TYK2 en comparación con las otras tres JAK quinasas, JAK1, JAK2 y JAK3. Por lo tanto, tales compuestos proveen un medio para tratar condiciones y enfermedades inflamatorias mientras que exhiben reducidos o sustancialmente ningún efecto colateral asociados con la inhibición de JAK1, JAK2 o de JAK3.

De acuerdo con lo anterior, en un primer aspecto, la invención provee un novedoso grupo de compuestos como se define en las Realizaciones 1.38 a 1.100 más adelante.

1.38 Un compuesto de la fórmula (2):



o una sal o estereoisómero del mismo; en donde:

R⁷ se selecciona de cloro y flúor;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor y cloro;

n es 0, 1 o 2;

Q¹ se selecciona de C(=O), S(=O) y SO₂;

A está ausente o es NR²;

R¹ se selecciona de:

- hidrógeno;

- un grupo C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino y metilamino; y

- anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros seleccionado de pirrolidina y piperidina, siendo los anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos con un grupo metilo;

R², cuando está presente, se selecciona de hidrógeno y metilo; o

NR¹R² forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros seleccionado de pirrolidina y morfolina, siendo el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo hidroximetilo;

con la condición de que:

(i) no más de dos de R³ a R⁶ son diferentes de hidrógeno; y

(ii) cuando R⁷ y R⁶ son ambos flúor, entonces uno de R³ a R⁵ es cloro o flúor y/o R¹-A-Q¹ se selecciona de etinilsulfonilo e isopropilsulfonilo.

ES 2 566 205 T3

- 1.38A Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.38 con la condición de que cuando R^7 y R^6 son ambos flúor, entonces uno de R^3 a R^5 es cloro o flúor.
- 1.39 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.38 o la Realización 1.38A en donde R^7 es cloro.
- 1.40 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.39 en donde R^7 es cloro y R^6 es flúor.
- 5 1.41 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.39 en donde R^7 y R^6 son ambos cloro.
- 1.42 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.41 en donde al menos uno de R^3 y R^5 es hidrógeno.
- 1.43 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.42 en donde ambos de R^3 y R^5 son hidrógeno.
- 1.44 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.43 en donde R^4 es hidrógeno.
- 10 1.45 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.43 en donde R^4 es flúor.
- 1.46 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.43 en donde R^4 es cloro
- 1.47 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.46 en donde Q^1 es $C(=O)$.
- 1.48 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.46 en donde Q^1 es $S(=O)$.
- 1.49 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.46 en donde Q^1 es SO_2 .
- 15 1.50 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.49 en donde A está ausente (esto es las unidades estructurales R^1 y Q^1 están directamente unidas entre sí)
- 1.51 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.50 en donde A está ausente y Q^1 es SO_2 .
- 1.52 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.49 en donde A es NR^2 .
- 1.63 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.52 en donde R^1 se selecciona de:
- 20 - hidrógeno; y
- un grupo C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino y metilamino.
- 1.64 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.63 en donde R^1 es un grupo C_{1-3} alquilo.
- 1.65 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.64 en donde R^1 se selecciona de metilo, etilo e isopropilo.
- 25 1.66 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.65 en donde R^1 es metilo.
- 1.67 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.65 en donde R^1 es etilo.
- 1.68 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.65 en donde R^1 es isopropilo.
- 1.69 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.63 en donde R^1 es un grupo C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino y metilamino.
- 30 1.70 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.69 en donde R^1 es un grupo C_{2-3} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino y metilamino.
- 1.71 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.70 en donde R^1 se selecciona de 3-aminopropilo, 3-metilaminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-hidroxipropilo y 2-hidroxietilo.
- 1.73 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.63 en donde R^1 es hidrógeno.
- 35 1.77 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.52 en donde R^1 es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros seleccionado de pirrolidina y piperidina, siendo el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo metilo.

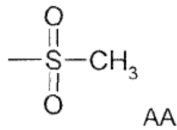
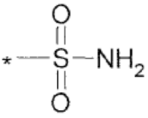
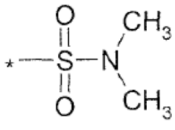
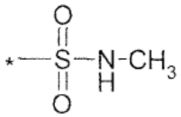
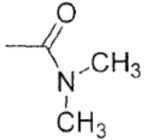
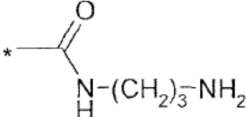
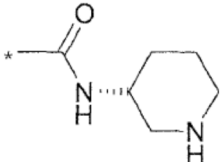
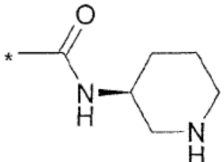
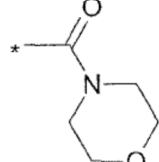
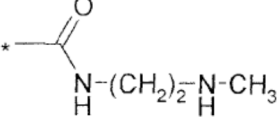
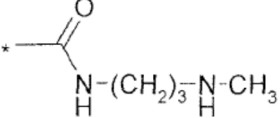
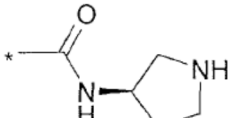
1.83 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.49 en donde A es NR² y NR¹R² forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros seleccionado de pirrolidina y morfolina, siendo el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo hidroximetilo.

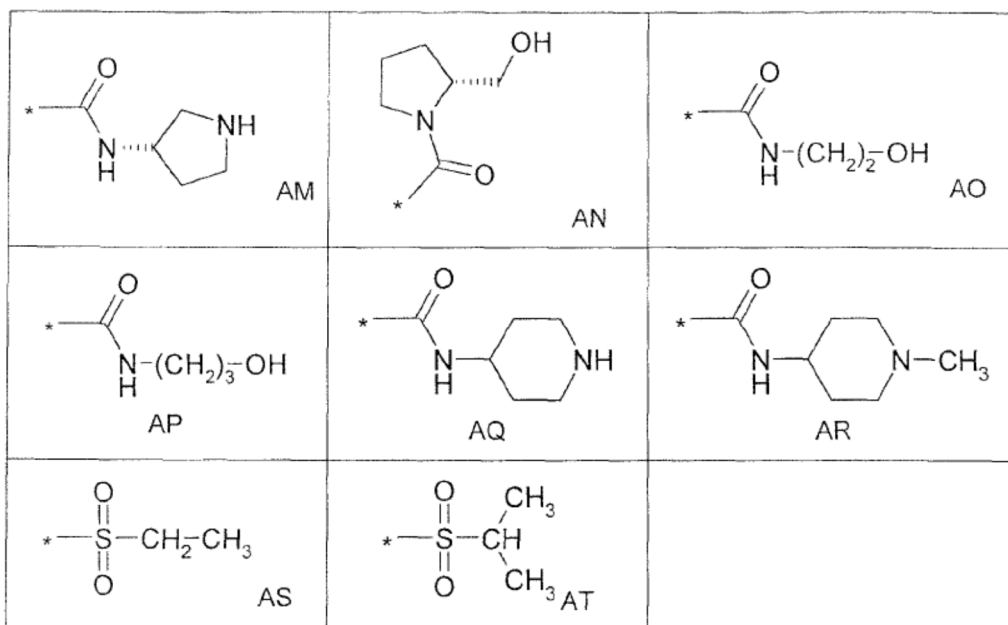
5 1.84 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.49 y 1.52 a 1.77 en donde R² se selecciona de hidrógeno y metilo.

1.85 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.49 y 1.52 a 1.77 en donde R² es hidrógeno.

1.86 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.49 y 1.52 a 1.77 en donde R² es metilo.

10 1.87 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.46 en donde Q¹-A-R¹ se selecciona de los grupos AA a AT en la siguiente tabla:

 <p>AA</p>	 <p>AB</p>	 <p>AC</p>
 <p>AD</p>	 <p>AE</p>	 <p>AF</p>
 <p>AG</p>	 <p>AH</p>	 <p>AI</p>
 <p>AJ</p>	 <p>AK</p>	 <p>AL</p>



en donde el punto de unión al grupo fenilo está indicado por el asterisco.

1.88 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.87 en donde Q¹-A-R¹ se selecciona de los grupos AA, AG, AH, AI, AR, AS y AT.

5 1.89 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.88 en donde Q¹-A-R¹ se selecciona de los grupos AA, AS y AT.

1.90 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.89 en donde Q¹-A-R¹ es un grupo AA.

1.91 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.88 en donde Q¹-A-R¹ se selecciona de los grupos AG, AH, AI y AR.

10 1.92 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.91 en donde n se selecciona de 0 y 1.

1.93 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.92 en donde n es 0.

1.94 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.92 en donde n es 1.

1.95 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.94 en donde el átomo de flúor está unido al anillo de benceno en una posición orto con respecto a la unidad estructural Q¹

15 1.96 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.38 en donde el compuesto de fórmula (2) se selecciona de:

amida del ácido 2-(2,6-dicloro-fenil)-5-(4-metanosulfonyl-fenilamino)-oxazol-4-carboxílico;

amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-(4-metanosulfonyl-fenilamino)-oxazol-4-carboxílico;

amida del ácido 5-(4-metanosulfonyl-fenilamino)-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;

amida del ácido 2-(2,5-difluoro-fenil)-5-(4-metanosulfonyl-fenilamino)-oxazol-4-carboxílico;

20 amida del ácido (S) 2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-[4-(piperidin-3-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;

amida del ácido (R) 2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-[4-(piperidin-3-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;

amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;

amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-[4-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;

amida del ácido (S) 2-(2,6-dicloro-fenil)-5-[4-(piperidin-3-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;

amida del ácido (R) 2-(2,6-dicloro-fenil)-5-[4-(piperidin-3-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;
 amida del ácido 2-(2,6-dicloro-fenil)-5-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;
 amida del ácido 2-(2,6-dicloro-fenil)-5-[4-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;
 amida del ácido 2-(2,6-difluoro-fenil)-5-(4-etanosulfonil-fenilamino)-oxazol-4-carboxílico; y

5 amida del ácido 2-(2,6-difluoro-fenil)-5-[4-propano-2-sulfonil]-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;

y sales y estereoisómeros de los mismos.

1.97 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.96 en donde el compuesto de fórmula (2) está en la forma de una sal.

1.98 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.97 en donde la sal es una sal de adición de ácido.

10 1.99 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.97 o Realización 1.98 en donde la sal de adición de ácido es una sal farmacéuticamente aceptable.

1.100 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.96 en donde el compuesto de fórmula (2) está en la forma de una base libre.

Sales

15 Los compuestos de fórmula (2) se pueden presentar en forma de sales

Las sales (tal como se definen en las Realizaciones 1.97 a la 1.99) son típicamente sales de adición de ácido.

20 Las sales se pueden sintetizar a partir del compuesto original mediante métodos químicos convencionales, tales como los métodos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. En general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con el ácido en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; Generalmente, se usan medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo.

25 Sales de adición de ácido (tal como se define en la Realización 1.98) se pueden formar con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste de ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo L-ascórbico), L-aspartico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, canfor-sulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, sulfónico 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, (+)-L-láctico, (\pm)-DL-láctico, lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (\pm)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5- disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebáico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, p-toluenosulfónico, undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio de cationes.

35 Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar como formas intermediarias que después se puede transformar en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sales no aceptables farmacéuticamente, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

Isótopos

45 Los compuestos de la invención como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.100 pueden contener una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento en particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D), y ^3H (T). De la misma forma, las referencias al carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance, respectivamente, ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O .

De una manera análoga, una referencia a un grupo funcional particular también incluye dentro de su alcance las variaciones isotópicas, a menos que el contexto indique otra cosa.

5 Por ejemplo, una referencia a un grupo alquilo tal como un grupo etilo cubre también las variaciones en las cuales uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo está en la forma de un isótopo deuterio o tritio, por ejemplo, como en un grupo etilo en el que todos los cinco átomos de hidrógeno están en la forma isotópica de deuterio (un grupo perdeuteroetilo).

10 Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización de la invención (Realización 1.101), el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1.38 hasta 1.100 contiene isótopos no radiactivos. Tales compuestos se prefieren para uso terapéutico. En otra realización (Realización 1.102), sin embargo, el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones de 1.38 hasta 1.100 puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

Solvatos

Los compuestos de la fórmula (2) como se ha definido en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 hasta 1.102 pueden formar solvatos.

15 Solvatos preferidos son solvatos formados por la incorporación en la estructura de estado sólido (por ejemplo, estructura cristalina) de los compuestos de la invención de moléculas de un solvente no tóxico farmacéuticamente aceptable (denominado a continuación como solvente de solvatación). Ejemplos de tales solventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos se pueden preparar por
20 recristalización de los compuestos de la invención con un solvente o mezcla de solventes que contienen el solvente de solvatación. Puede determinarse si un solvato se ha formado o no en cualquier instancia dada sometiendo cristales del compuesto a análisis utilizando técnicas bien conocidas y convencionales tales como el análisis termogravimétrico (TGE), calorimetría de barrido diferencial (DSC) y la cristalografía de rayos X.

Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos.

25 Solvatos particularmente preferidos son hidratos, y ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

De acuerdo con lo anterior, en las realizaciones adicionales 1.103 y 1.104, la invención provee:

1.103 Un método o compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.38 hasta 1.102 en donde el compuesto de fórmula (2) está en la forma de un solvato.

1.104 Un método o compuesto de acuerdo con la Realización 1.103 en donde el solvato es un hidrato.

30 Para una discusión más detallada de los solvatos y los métodos utilizados para hacerlos y caracterizarlos, véase Bryn et al., *Solid-State Chemistry of Drugs*, Second Edition, published by SSCI, Inc of West Lafayette, IN, EE.UU, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

35 Alternativamente, en lugar de que exista como un hidrato, el compuesto de la invención puede ser anhidro. Por lo tanto, en otra realización (Realización 1.105), el compuesto de fórmula (2) como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 hasta 1.102 está en una forma anhidra.

Inhibición de la quinasa TYK2 y usos terapéuticos derivados de los mismos

Los novedosos compuestos de las Realizaciones 1.38 hasta 1.105 pueden ser utilizados para inhibir la quinasa TYK2. En consecuencia, la invención provee además:

40 2.3 Un método para inhibir una quinasa TYK2, método que comprende poner en contacto con la quinasa TYK2 una cantidad efectiva que inhiba la quinasa TYK2, de un compuesto que tiene la fórmula (2) o una sal o estereoisómero del mismo como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105.

2.4 Un método de acuerdo con la Realización 2.3 en donde la inhibición de la quinasa TYK2 se lleva a cabo *in vitro*.

2.5 Un método de acuerdo con la Realización 2.4 en donde la inhibición de la quinasa TYK2 se lleva a cabo *in vivo*.

45 2.6 Un compuesto de la fórmula (2) como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105 para uso como un inhibidor de la quinasa TYK2.

2.7 Un compuesto de la fórmula (2) como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105 para uso en medicina.

La inhibición de la quinasa TYK2 tiene lugar preferiblemente in vivo como parte de un tratamiento terapéutico de una enfermedad o condición en la que está implicada la quinasa TYK2.

5 El método de la invención es particularmente aplicable en el contexto de tratar una enfermedad o condición seleccionada de una enfermedad o condición inflamatoria, una enfermedad o condición inmunológica, una enfermedad o trastorno alérgico, un rechazo del trasplante y la enfermedad de injerto contra huésped. El método es también aplicable en el contexto del tratamiento de la sepsis y el choque séptico.

De acuerdo con lo anterior, en aspectos adicionales, la invención provee:

10 2.8 Un compuesto de fórmula (2) como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto en necesidad del mismo, en donde la enfermedad se selecciona de una enfermedad o condición inflamatoria, una enfermedad o condición inmunológica, una enfermedad o trastorno alérgico, un rechazo de trasplante y enfermedad injerto contra huésped, o una enfermedad o condición seleccionada de sepsis y el choque séptico, en donde la enfermedad o condición es susceptible a la inhibición de TYK2, método que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva inhibidora de TYK2 de un compuesto de la fórmula (2) o una sal del mismo tal como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105.

20 2.9 Un compuesto de la fórmula (2), o una sal del mismo, como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105 para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición inflamatoria, una enfermedad o condición inmunológica, una enfermedad o trastorno alérgico, un rechazo del trasplante y la enfermedad de injerto contra huésped; o para uso en el tratamiento de la sepsis o choque séptico, en donde la enfermedad o condición es susceptible a la inhibición de TYK2.

Enfermedades autoinmunes

Se puede hacer uso de la actividad inhibidora de TYK2 de los compuestos de fórmula (2) en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Así, en aspectos adicionales, la invención provee:

25 2.10 Un compuesto de la fórmula (2) como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune en un sujeto en necesidad del mismo, método que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva inhibidora de TYK2 del compuesto de la fórmula (2), tal como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105, con el fin de inhibir la quinasa TYK2 en el sujeto y por lo tanto bloquear o reducir la extensión de un proceso inflamatorio asociado con la enfermedad autoinmune.

30 2.11 Un compuesto de la fórmula (2), tal como se define en una cualquiera de las Realizaciones de 1,38 a 1,105, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune en un sujeto en necesidad del mismo, método que comprende administrar al sujeto una cantidad inhibidora TYK2 eficaz de dicho compuesto, así como para inhibir la quinasa TYK2 en el sujeto y por lo tanto bloquear o reducir la extensión de un proceso inflamatorio asociado con la enfermedad autoinmune.

35 2.12 Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2.10 a 2.11 en donde la enfermedad autoinmune es esclerosis múltiple.

40 La encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) y la enfermedad de desmielinización inducida por el virus de encefalitis murínica de Theiler (TMEV-IDD) son dos modelos murínicos clínicamente relevantes de la esclerosis múltiple (MS) (véase (i) Raine CS: Biology of disease. The analysis of autoimmune demyelination: its impact upon multiple sclerosis. Lab Invest 1984, 50:608-635; (ii) Steinman L: Assessment to the utility of animal models for MS and demyelinating disease in the design of rational therapy. Neuron 1999, 24:511-514; and (iii) Kevin G. Fuller et al., Mouse Models of Multiple Sclerosis: Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Theiler's Virus-Induced Demyelinating Disease, Autoimmunity: Methods and Protocols, (Series: Methods in Molecular Medicine), Volume: 102, 2004, 339-361)

45 La utilidad de los compuestos de fórmula (2) en el tratamiento de la esclerosis múltiple se puede demostrar utilizando cualquiera de los modelos anteriores y, en particular, el modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) descrita en los ejemplos a continuación.

Los términos "tratar" y "tratamiento" como se usa aquí en el contexto de la esclerosis múltiple incluyen uno cualquiera o más de:

- detener la progresión de la enfermedad;
- 50 • identificar la progresión de la enfermedad;
- modificar la progresión de la enfermedad;

- proveer alivio sintomático, por ejemplo, mediante la eliminación o reducción de la gravedad de uno o más síntomas;
- extender los períodos de remisión;
- prevenir recaídas;
- reducir la gravedad de las recaídas; y

5 • prevenir o lentificar la progresión a partir de un período inicial de la MS remitente recidivante a la MS secundaria progresiva.

Los síntomas de la esclerosis múltiple que pueden ser eliminados o reducidos en gravedad de acuerdo con la invención incluyen uno cualquiera o más de los síntomas, en cualquier combinación, seleccionados de:

- debilidad y/o entumecimiento en una o más extremidades;
- 10
- hormigueo de las extremidades;
 - sensaciones similares a bandas apretadas alrededor del tronco o extremidades;
 - temblor de una o más extremidades;
 - arrastre o pobre control de una o ambas piernas;
 - paraparesia espástica o atáxica;
- 15
- parálisis de una o más extremidades;
 - reflejos tendinosos hiperactivos;
 - desaparición de los reflejos abdominales;
 - signo de Lhermitte;
 - neuritis retrobulbar u óptica;
- 20
- inestabilidad al caminar;
 - problemas de equilibrio
 - aumento de la fatiga muscular;
 - síntomas del tallo cerebral (diplopía, vértigo, vómitos);
 - trastornos de la micción;
- 25
- hemiplejía;
 - neuralgia trigeminal;
 - otros síndromes de dolor;
 - nistagmo y ataxia;
 - ataxia tipo cerebelosa;
- 30
- triada de Charcot; diplopía;
 - oftalmoplejía internuclear bilateral;
 - mioquimia o parálisis de los músculos faciales;
 - sordera;
 - tinnitus;
- 35
- alucinaciones auditivas sin forma (debido a la participación de las conexiones cocleares);

- anestesia facial transitoria o de la neuralgia del trigémino;
- incontinencia urinaria y/o fecal
- euforia de disfunción de la vejiga;
- depresión;
- 5 • fatiga;
- demencia;
- dolor sordo doloroso en la espalda inferior;
- Dolores agudos, con ardor, apenas localizados en una extremidad;
- ataques abruptos de déficit neurológico;
- 10 • disartria y ataxia;
- dolor paroxístico y disestesia en una extremidad;
- luces parpadeantes;
- picazón paroxística;
- convulsiones tónicas;
- 15 • cambios en la sensibilidad;
- problemas visuales;
- debilidad muscular;
- dificultades con la coordinación y el habla;
- deterioro cognitivo;
- 20 • sobrecalentamiento; y
- movilidad reducida y discapacidad.

El compuesto puede ser utilizado en un sentido profiláctico durante períodos de remisión con el fin de prevenir o reducir la probabilidad o gravedad de la recaída o se puede usar para tratar a pacientes que están sufriendo de una recaída. Preferiblemente, se usa en un sentido profiláctico.

- 25 El compuesto de la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser usado como el único agente terapéutico o puede ser utilizado en conjunción con otros agentes terapéuticos tales como esteroides o interferones.

En una realización general de la invención, el compuesto de la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa como el único agente terapéutico.

- 30 Uso en el tratamiento de enfermedades y condiciones diferentes de la esclerosis múltiple

Mientras que se puede hacer uso de la actividad inhibidora de TYK2 de los compuestos de fórmula (2) en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, también se pueden poner a buen uso en el tratamiento de una variedad de otras enfermedades inflamatorias, así como enfermedades inmunológicas y alérgicas. Por consiguiente, la invención también provee:

- 35 2.13 Un compuesto de la fórmula (2) o una sal del mismo tal como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto en necesidad del mismo, en donde la enfermedad es diferente de una enfermedad autoinmune y se selecciona de una enfermedad o condición inflamatoria, una enfermedad o condición inmunológica, una enfermedad o trastorno alérgico, un rechazo del trasplante y la enfermedad de injerto contra huésped en donde la enfermedad o condición es susceptible a la inhibición de TYK2, método que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva inhibidora de TYK2 del
- 40

compuesto de la fórmula (2) o una sal del mismo tal como se define en una cualquiera de las Realizaciones de 1,38 a 1,105.

- 5 2.14 Un compuesto de la fórmula (2) o una sal del mismo tal como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto en necesidad del mismo, en donde la enfermedad es diferente de la esclerosis múltiple y se selecciona de una enfermedad o condición inflamatoria, una enfermedad o condición inmunológica, una enfermedad o trastorno alérgico, un rechazo del trasplante y la enfermedad de injerto contra huésped en donde la enfermedad o condición es susceptible a la inhibición de TYK2, método que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva inhibidora de TYK2 del compuesto de la fórmula (2) o una sal del mismo tal como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105.
- 10 2.15 Un compuesto de la fórmula (2) o una sal del mismo tal como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto en necesidad del mismo, en donde la enfermedad es una cualquiera o más enfermedades o condiciones seleccionadas de:
- (a) inflamación de la piel debido a la exposición a la radiación;
 - (b) asma;
 - 15 (c) inflamación alérgica;
 - (d) inflamación crónica;
 - (e) una enfermedad inflamatoria oftálmica;
 - (f) síndrome de ojo seco (DES, también conocido como queratoconjuntivitis sicca o síndrome de lágrima disfuncional);
 - (g) uveítis (por ejemplo, las formas progresivas o recidivantes crónicas de la uveítis no infecciosa);
 - 20 (h) diabetes dependiente de insulina (Tipo I);
 - (i) tiroiditis de Hashimoto;
 - (j) enfermedad de Graves;
 - (k) enfermedad de Cushing;
 - (l) enfermedad de Addison (que afecta a las glándulas adrenales)
 - 25 (m) hepatitis activa crónica (que afecta al hígado);
 - (n) síndrome de ovario poliquístico (PCOS);
 - (o) enfermedad celíaca;
 - (p) psoriasis;
 - (q) enfermedad inflamatoria del intestino (IBD);
 - 30 (r) espondilitis anquilosante;
 - (s) artritis reumatoide;
 - (t) lupus eritematoso sistémico;
 - (u) miastenia grave;
 - (v) rechazo del trasplante (rechazo de trasplante de aloinjerto); y
 - 35 (w) enfermedad de injerto contra huésped (GVHD);
- método que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva inhibidora de TYK2 del compuesto de la fórmula (2) o una sal del mismo tal como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105.

40 En el contexto de la presente invención, una enfermedad autoinmune es una enfermedad que es al menos parcialmente provocada por una reacción inmune del cuerpo contra sus propios componentes, por ejemplo, proteínas, lípidos o ADN. Ejemplos de trastornos autoinmunes organoespecíficos son la diabetes dependiente de insulina (Tipo

l) que afecta el páncreas, la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves que afectan a la glándula tiroidea, anemia perniciosa, que afecta al estómago, la enfermedad de Cushing y enfermedad de Addison que afectan a las glándulas adrenales, hepatitis activa crónica que afecta al hígado; síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad celíaca, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y espondilitis anquilosante. Ejemplos de trastornos autoinmunes no organoespecíficos son la artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus sistémico y la miastenia gravis. La diabetes de tipo I resulta de la agresión selectiva de las células T autorreactivas contra la insulina que secretan las células beta de los islotes de Langerhans.

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad crónica progresiva, debilitante inflamatoria que afecta a aproximadamente el 1% de la población del mundo. La RA es una artritis poliarticular simétrica que afecta principalmente a las articulaciones pequeñas de las manos y los pies. Además de la inflamación en la sinovial, el revestimiento de la articulación, la parte delantera agresiva de tejido denominado pannus invade y destruye las estructuras articulares locales (Firestein 2003, Nature 423:356-361).

La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) se caracteriza por una inflamación intestinal crónica recidivante. La IBD se subdivide en fenotipos de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa. La enfermedad de Crohn involucra con mucha frecuencia el ileon terminal y el colon, es transmural y discontinua. En contraste, en la colitis ulcerativa, la inflamación es continuo y limitada a capas mucosas del recto y del colon. En aproximadamente el 10% de los casos confinados en el recto y el colon, la clasificación definitiva de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa no se puede realizar y se designan "colitis indeterminada". Ambas enfermedades incluyen inflamación extraintestinal de la piel, los ojos o las articulaciones. Lesiones inducidas por neutrófilos se pueden prevenir mediante el uso de inhibidores de la migración de neutrófilos (Asakura et al., 2007, World J. Gastroenterol. 13(15):2145-9).

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica que afecta aproximadamente al 2% de la población. Se caracteriza por parches rojos, escamosos de la piel que se encuentran generalmente en el cuero cabelludo, los codos y las rodillas, y pueden estar asociados con la artritis severa. Las lesiones son causadas por la proliferación anormal de queratinocitos y la infiltración de células inflamatorias en la dermis y la epidermis (Schon et al, 2005, New Engl J. Med 352: 1899-1912). El lupus eritematoso sistémico (SLE) es una enfermedad inflamatoria crónica generada por la activación de células B mediada por células T, lo que resulta en la glomerulonefritis y la insuficiencia renal. El SLE humano se caracteriza en las primeras etapas por la expansión de las células de memoria CD4 + autorreactivas de larga duración (D'Cruz et al, 2007, Lancet 369(9561):587-596).

El rechazo del trasplante (rechazo de trasplante de aloinjerto) incluye, sin limitación, el rechazo de aloinjertos agudo y crónico después por ejemplo, del trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea. Se sabe que las células T juegan un papel central en la respuesta inmune específica del rechazo de aloinjertos. El rechazo de trasplantes de órganos, hiperagudo, agudo y crónico puede ser tratado. El rechazo hiperagudo se produce en cuestión de minutos del trasplante. El rechazo agudo se produce generalmente en el plazo de seis a doce meses del trasplante. Los rechazos hiperagudos y agudos son típicamente reversibles cuando se tratan con agentes inmunosupresores. El rechazo crónico, que se caracteriza por la pérdida progresiva de la función del órgano, es una preocupación constante para los receptores de trasplante, ya que puede ocurrir en cualquier momento después del trasplante.

La enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) es una complicación importante en el trasplante alogénico de médula ósea (BMT). La GVHD es causada por las células T del donante que reconocen y reaccionan a las diferencias receptores en el sistema complejo de histocompatibilidad, dando como resultado morbilidad y mortalidad significativas.

Los compuestos de la fórmula (2) también se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades o condiciones caracterizadas o causadas (al menos en parte) por o asociadas con la sobreexpresión (expresión elevada) de quinasa TYK2. Una enfermedad que se ha demostrado que se asocia con niveles elevados de TYK2 es sarcoidosis pulmonar.

La sarcoidosis pulmonar es un trastorno inflamatorio relativamente raro de causa desconocida que típicamente se desarrolla en los adultos de 20 a 50 años de edad. La sarcoidosis pulmonar se caracteriza por pequeños bultos o granulomas en los pulmones, los que generalmente se curan y desaparecen por sí solos. Sin embargo, para aquellos granulomas que no se curan, el tejido puede permanecer inflamado y convertirse en cicatrices o fibrótico. La sarcoidosis pulmonar puede convertirse en fibrosis pulmonar, lo que distorsiona la estructura de los pulmones y puede interferir con la respiración.

Por lo tanto, en aspectos adicionales, la invención provee:

2.,16 Un compuesto de la fórmula (2) o una sal del mismo tal como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto en necesidad del mismo, en donde la enfermedad es una que se caracteriza o es causada (al menos en parte) por o asociado con la sobreexpresión (expresión elevada) de quinasa TYK2, método que comprende la administración al sujeto de una cantidad efectiva de inhibición de TYK2 del compuesto de la fórmula (2) o una sal del mismo como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105.

2.17 Un compuesto para uso de acuerdo con la Realización 2.16 en donde la enfermedad o condición es la sarcoidosis pulmonar.

Otros aspectos

En aspectos adicionales (Realizaciones 2.18 a 2.19), la invención provee:

5 2.18 Un compuesto de la fórmula (2) o una sal del mismo tal como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105 para uso en la inhibición de quinasa TYK2.

10 2.19 Un compuesto de la fórmula (2) o una sal del mismo tal como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105 para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de una enfermedad o condición inflamatoria, una enfermedad o condición inmunológica, una enfermedad o trastorno alérgico, un rechazo del trasplante y enfermedad de injerto de injerto versus huésped, como se define aquí.

La actividad de los compuestos de fórmula (2) como inhibidores de TYK2 se pueden medir usando el ensayo definido en los ejemplos a continuación y el nivel de actividad exhibido por un compuesto dado se puede definir en términos del valor IC_{50} . Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de IC_{50} de menos de 0.03 μM .

15 Una ventaja de los compuestos de la fórmula (2) como se define aquí es que exhiben selectividad para la quinasa TYK2 en comparación con otras quinasas de la familia JAK.

Por ejemplo, la mayoría de los compuestos de fórmula (2) ejemplificados aquí tienen al menos una selectividad diez veces para TYK2 en comparación con JAK2 y JAK3 y al menos una selectividad de cinco veces para TYK2 y JAK1.

20 Mientras que la selectividad para TYK2 se considera ventajoso, se prevé que, en algunas circunstancias, la actividad contra otras quinasas JAK, así como TYK2 pueden ser beneficiosas. Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (2) como se define aquí pueden tener valores de IC_{50} contra TYK2 de menos de 200 nanomolar (por ejemplo, menos de 50 nanomolar) y los valores de IC_{50} contra JAK1, JAK2 y JAK3 de menos de 500 nanomolar (por ejemplo, menos de 200 nanomolar), pero en donde la actividad contra TYK2 es mayor que la actividad contra cualquiera de JAK1, JAK2 y JAK3.

25 Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (2)

30 Los compuestos de fórmula (2) se pueden preparar por los métodos descritos en la solicitud de patente internacional WO2008/139161 (Sareum): por ejemplo, usando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos Q-3, Q-14, Q-20, Q-21, Q-22, Q-25, Q-26, Q-27, Q-28, Q-29, Q-50, Q-51, Q-52 Q-53, Q-54, Q-55, Q-57, U-2, U-3, U-4, U-6, U-7, U-8, U-9, U-12, U-13, U-14, U-15, U-16, U-17, U-18, U-19, U-24, U-25, U-26 y U-27 en el mismo, y usando los métodos definidos más adelante en la sección de Ejemplos.

Formulaciones farmacéuticas

35 Si bien es posible que el compuesto activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo formulación) que comprende al menos un compuesto activo de la invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como portadores, adyuvantes, diluyentes, agentes de relleno, reguladores, estabilizadores, conservantes, lubricantes, u otros materiales bien conocidos por los expertos en la técnica, y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

40 El término "farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, humanos) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas o complicaciones, acordes con una relación razonable de beneficio/riesgo. Cada excipiente también debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica. Cuando las composiciones están destinadas para la administración parenteral, se pueden formular para administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para el suministro directo en un órgano o tejido objetivo por inyección, infusión u otro medio de suministro.

Formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para administración oral incluyen tabletas, cápsulas, capsuletas, píldoras, comprimidos para deshacer en la boca, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, tabletas sublinguales, obleas o parches y parches bucales.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula (2) se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, EE.UU.

5 Así, las composiciones en tabletas pueden contener una dosis unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte tal como un azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo; lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o una celulosa o derivado de la misma como metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y almidones tales como almidón de maíz. Las tabletas también pueden contener tales ingredientes estándar como agentes aglomerantes y de granulación tales como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo, polímeros hinchables entrecruzados tales como carboximetilcelulosa entrecruzada), agentes lubricantes (por ejemplo estearatos), conservantes (por ejemplo parabenos), antioxidantes (por ejemplo BHT), agentes reguladores (por ejemplo fosfato o reguladores de citrato) y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Tales excipientes son bien conocidos y no necesitan ser discutidos en detalle aquí.

10 Las formulaciones en cápsula pueden ser de la variedad de gelatina dura o de gelatina blanda y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida o líquida. Las cápsulas de gelatina se pueden formar a partir de gelatina animal o de equivalentes sintéticos o derivados de plantas de los mismos.

15 Las formas sólidas de dosificación (por ejemplo, tabletas, cápsulas, etc.) pueden ser recubiertas o no recubiertas, pero típicamente tienen un recubrimiento, por ejemplo un recubrimiento de película protectora (por ejemplo una cera o barniz) o un recubrimiento para controlar la liberación. El recubrimiento (por ejemplo, un polímero de tipo Eudragit™) se puede diseñar para liberar el componente activo en un lugar deseado dentro del tracto gastrointestinal. Así, el recubrimiento se puede seleccionar con el fin de que se degrade bajo ciertas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando de este modo selectivamente el compuesto en el estómago o en el íleon o el duodeno.

20 En lugar de, o además de, un recubrimiento, el fármaco se puede presentar en una matriz sólida que comprende un agente de control de la liberación, por ejemplo un agente retardante de liberación que puede ser adaptado para liberar selectivamente el compuesto bajo condiciones de diferente acidez o alcalinidad en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el material de matriz o el recubrimiento retardante de liberación pueden tomar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo un polímero de anhídrido maleico) que es sustancialmente erosionado continuamente a medida que la forma de dosificación pasa a través del tracto gastrointestinal. Como una alternativa adicional, el compuesto activo se puede formular en un sistema de suministro que provea un control osmótico de la liberación del compuesto. La liberación osmótica y otras formulaciones de liberación retardada o de liberación sostenida se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

25 Las composiciones para uso tópico incluyen ungüentos, cremas, aspersiones, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo inserciones intraoculares). Tales composiciones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos.

30 Las composiciones para administración parenteral se presentan típicamente como soluciones acuosas u oleosas estériles o suspensiones finas, o se pueden proveer en forma de polvo estéril finamente dividido para para constitución extemporáneamente con agua estéril para inyección.

35 Las composiciones para administración parenteral se pueden formular para la administración como unidades de dosificación discretas o se pueden formular para la administración por infusión.

40 Ejemplos de formulaciones para la administración rectal o intravaginal incluyen pesarios y supositorios que pueden ser, por ejemplo, formados a partir de material en forma moldeable o cerosa que contiene el compuesto activo.

45 Las composiciones para administración por inhalación pueden tomar la forma de composiciones en polvo inhalables o pulverizadores líquidos o en polvo, y se pueden administrar en forma estándar utilizando dispositivos inhaladores de polvo o dispositivos dispensadores de aerosol. Tales dispositivos son bien conocidos. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo comprenden típicamente el compuesto activo junto con un diluyente en polvo sólido inerte, tal como lactosa.

Los compuestos de la invención generalmente se presentarán en forma de dosificación unitaria y, como tal, contendrán típicamente suficiente compuesto para proveer un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación destinada para la administración oral puede contener de 0.1 miligramos a 2 gramos de ingrediente activo, más usualmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, de 50 miligramos a 500 miligramos.

50 El compuesto activo se administrará a un paciente en necesidad del mismo (por ejemplo un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

Uso en métodos de tratamiento

Se prevé que los compuestos de la fórmula (2) como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105 serán útiles en la profilaxis o el tratamiento de enfermedades o condiciones inflamatorias, enfermedades o condiciones inmunológicas, enfermedades o trastornos alérgicos, rechazos de trasplantes y enfermedad de injerto enfermedad de injerto versus huésped. Ejemplos de tales estados de enfermedad y condiciones se definen más arriba.

5 Los compuestos se administrarán típicamente en cantidades que son terapéutica o profilácticamente útiles y que generalmente no son tóxicos. Sin embargo, en ciertas situaciones (por ejemplo, en el caso de enfermedades que amenazan la vida), los beneficios de administrar un compuesto de la fórmula (2) pueden pesar más que las desventajas de cualquier efecto tóxico o efecto colateral, en cuyo caso se puede considerar deseable administrar compuestos en cantidades que están asociados con un grado de toxicidad.

10 Los compuestos se pueden administrar durante un término prolongado para mantener los efectos terapéuticos beneficiosos o se pueden administrar durante solamente un corto período. Alternativamente, pueden ser administrados de manera pulsátil o continua.

El compuesto de fórmula (2) generalmente se administrará a un sujeto en necesidad de tal administración, por ejemplo un paciente humano.

15 Una dosis diaria típica del compuesto puede ser de hasta 1000 mg por día, por ejemplo en el rango de 0.01 miligramos a 10 miligramos por kilogramo de peso corporal, más usualmente de 0.025 miligramos a 5 miligramos por kilogramo de peso corporal, por ejemplo hasta 3 miligramos por kilogramo de peso corporal, y más típicamente de 0.15 miligramos a 5 miligramos por kilogramo de peso corporal, aunque se pueden administrar dosis más altas o más bajas cuando sea necesario.

20 A modo de ejemplo, una dosis de partida inicial de 12.5 mg se puede administrar de 2 a 3 veces al día. La dosificación se puede incrementar en 12.5 mg al día cada 3 a 5 días hasta que se alcanza la dosis máxima tolerada y efectiva para el individuo como se determina por el médico. Finalmente, la cantidad de compuesto administrado será acorde con la naturaleza de la enfermedad o condición fisiológica que se va a tratar y de los beneficios terapéuticos y la presencia o ausencia de efectos colaterales producidos por un régimen de dosificación dado, y será a la discreción del médico.

25 Los compuestos de la fórmula (2) se pueden administrar como el único agente terapéutico o se pueden administrar en terapia de combinación con uno de más de otros compuestos tales como esteroides o interferones.

Métodos de diagnóstico

30 Antes de la administración de un compuesto de la fórmula (2), un paciente puede ser seleccionado para determinar si una enfermedad o condición de la que el paciente está o puede estar sufriendo es una que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra TYK2.

De acuerdo con lo anterior, en realizaciones adicionales (3.1 a 3.6), la invención provee:

35 3.1 Un compuesto como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105 aquí o cualesquier subgrupos o ejemplos de los mismos tal como se define aquí para su uso en el tratamiento o profilaxis de un estado de enfermedad o condición en un paciente que ha sido seleccionado y se ha determinado como que sufre de, o está en riesgo de sufrir, una enfermedad o condición que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra una quinasa TYK2.

40 3.2 Un compuesto como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105 aquí o cualesquier subgrupos o ejemplos de los mismos tal como se definen en aquí para uso en un método para el diagnóstico y el tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por quinasa TYK2, método que comprende (i) seleccionar un paciente para determinar si una enfermedad o condición de la que el paciente está o puede estar sufriendo es una que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra la quinasa; y (ii) donde se indica que la enfermedad o condición de la que el paciente es así susceptible, posteriormente administrar al paciente una cantidad efectiva inhibidora de TYK2 del compuesto como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.38 a 1.105 aquí o cualesquier subgrupos o ejemplos de los mismos como se definen aquí.

45 Un sujeto (por ejemplo paciente) puede ser sometido a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador indicativo de la presencia de una enfermedad o condición en la que está implicada TYK2, o un marcador indicativo de la susceptibilidad a dicha enfermedad o condición. Por ejemplo, los sujetos pueden ser seleccionados para marcadores genéticos indicativos de una susceptibilidad a desarrollar una enfermedad autoinmune o inflamatoria.

50 El marcador genético puede comprender un alelo particular o polimorfismo de un nucleótido individual del gen TYK2 que es indicativo de la susceptibilidad a una enfermedad autoinmune tal como la esclerosis múltiple (véase, por ejemplo, Ban et al., *European Journal of Human Genetics* (2009), 17, 1309-1313) o una enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn (véase Sato et al., *J. Clin. Immunol.* (2009), 29:815-825). El marcador genético

puede ser, por ejemplo, un polimorfismo de un nucleótido individual en el gen TYK2, o puede ser un haplotipo que comprende un polimorfismo de un solo nucleótido en el gen TYK2 y un polimorfismo en otro gen.

5 Las pruebas de diagnóstico se realizan típicamente en una muestra biológica seleccionada a partir de muestras de sangre, muestras de biopsias, biopsias de heces, esputo, análisis cromosómico, líquido pleural, líquido peritoneal, u orina.

Los métodos para identificar marcadores genéticos tales como polimorfismos de nucleótido individuales son bien conocidos. Ejemplos de métodos adecuados para la identificación de tales marcadores se describen en Ban *et al.*, y Sato *et al.* Más arriba.

EJEMPLOS

10 La invención se ilustrará ahora por referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes ejemplos. Los Ejemplos 1 a 18 más adelante son Ejemplos Comparativos y no forman parte de la invención.

Inhibición de la enzima

Los compuestos de la invención se ensayaron para determinar su capacidad para inhibir la quinasa TYK2 y otras quinasas JAK.

15 Los sustratos y quinasas usados en los ensayos se identifican en la Tabla 2 más adelante.

Los ensayos de quinasa se realizaron en reacción Reaction Biology Corp., Malvern, Pennsylvania, EE.UU., usando el siguiente procedimiento general:

1) Preparar sustrato indicado en Regulador de Reacción de Base recién preparado (Hepes 20 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, 0.02% de Brij35, BSA 0.02 mg/ml, Na₃VO₄ 0.1 mM, DTT 2 mM, 1% de DMSO).

20 2) Suministrar cofactores (CaCl₂ 1.5 mM, 16 ug/mL de Calmodulina, MnCl₂ 2 mM) a la solución de sustrato anterior

3) Suministrar quinasa indicada en la solución de sustrato y mezclar suavemente

4) Suministrar concentraciones de compuesto de ensayo que varían en DMSO en la mezcla de reacción de la quinasa

5) Suministrar ³³P-ATP (actividad específica 0.01 µCi/µL final) en la mezcla de reacción para iniciar la reacción

6) Incubar la reacción de la quinasa durante 120 minutos a temperatura ambiente

25 7) Las reacciones son cargadas sobre papel de filtro de intercambio de iones P81 (Whatman # 3698-915)

8) El fosfato no unido se elimina por lavado de los filtros extensamente en ácido fosfórico al 0.75%.

9) Señal de ³³P se determinó utilizando Typhoon PhosphorImager (GE Healthcare). Después de la sustracción del fondo derivado de las reacciones de control que contienen enzima inactiva, se determinaron los valores de IC₅₀ utilizando la función de regresión no lineal en Prism (software GraphPad).

30 Tabla 2

Nombre de proteína	Símbolo HUGO	Sustrato	Genbank Accession #	Proteína Accession #	Clon	Expresión	Etiqueta
JAK1	JAK1	pEY	NP_002218.2	P23458	aa 866-1154	Baculovirus en células de insectos Sf21	Etiqueta GST de terminal N
JAK2	JAK2	pEY	NP_004963	060674	aa 809-1132 +g	Baculovirus en células de insectos Sf21	Etiqueta GST de terminal N
JAK3	JAK3	JAK3tido	NP_000206	P52333	aa 781-1124	Baculovirus en células de insectos Sf21	Etiqueta GST de terminal N

ES 2 566 205 T3

TYK2	TYK2	AXLtido	NP_003322.2	P29597	Aa 833-1187	Baculovirus en células de insectos Sf21	Etiqueta GST de terminal N
------	------	---------	-------------	--------	-------------	---	----------------------------

Sustratos:

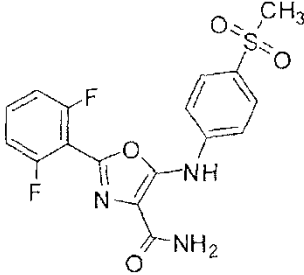
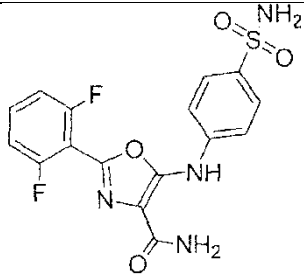
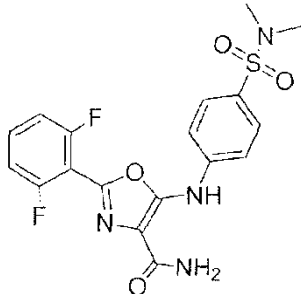
AXLtido = [KKSRRGDYMTMQIG]

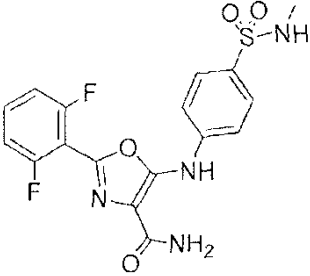
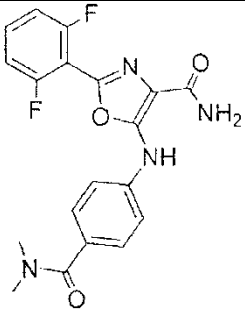
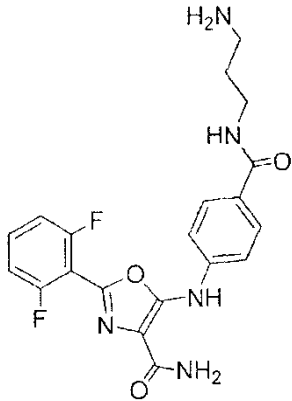
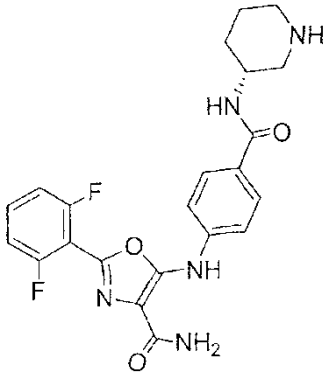
JAK3tido = [Ac-GEEEEYFELVKKKK-NH₂]

5 pEY = poli Glu-Tyr [Glu:Tyr (4:1), M.W. = 5,000 - 20,000]

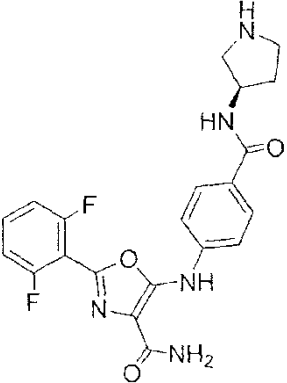
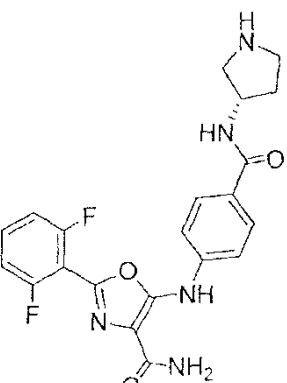
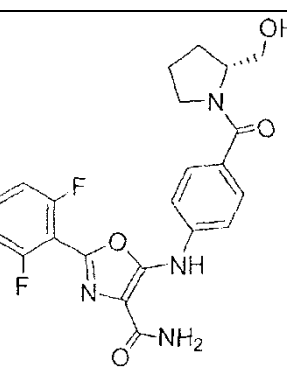
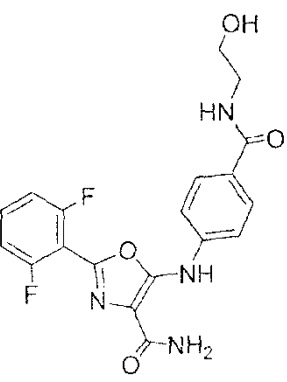
Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación.

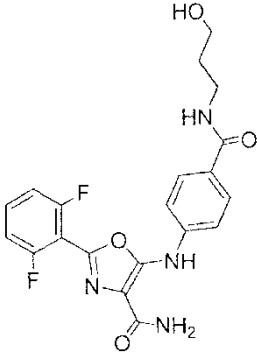
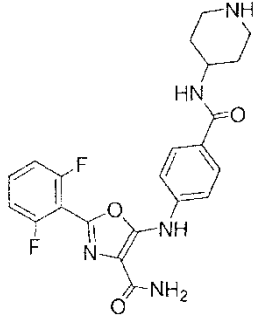
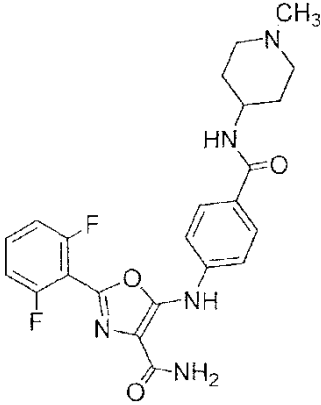
Tabla 3

Número de Ejemplo (y método de preparación)	Estructura	Enzima In Vitro IC ₅₀ (nM)			
		TYK2	JAK1	JAK2	JAK3
Ejemplo Comparativo 1 (Ejemplo Q-3 en WO2008/139161)		13.5	90.2	234.7	404.8
Ejemplo Comparativo 2 (Ejemplo Q-25 en WO2008/139161)		14.6	78.2	146.6	418.8
Ejemplo Comparativo 3 (Ejemplo Q-26 en WO2008/139161)		5.3	47.6	95.0	359.0

Número de Ejemplo (y método de preparación)	Estructura	Enzima In Vitro IC ₅₀ (nM)			
		TYK2	JAK1	JAK2	JAK3
Ejemplo Comparativo 4 (Ejemplo Q-27 en WO2008/139161)		13.8	65.6	109.0	387.2
Ejemplo Comparativo 5 (Ejemplo Q-20 en WO2008/139161)		9.2	88.6	112.1	218.9
Ejemplo Comparativo 6 (Ejemplo Q-51 en WO2008/139161)		25.0	192.4	297.1	471.6
Ejemplo Comparativo 7 (Ejemplo Q-54 en WO2008/139161)		9.8	201.5	261.0	419.3

Número de Ejemplo (y método de preparación)	Estructura	Enzima In Vitro IC ₅₀ (nM)			
		TYK2	JAK1	JAK2	JAK3
Ejemplo Comparativo 8 (Ejemplo Q-53 en WO2008/139161)		12.9	201.0	267.5	408.5
Ejemplo Comparativo 9 (Ejemplo U-2 en WO2008/139161)		22.7	75.6	267.4	423.4
Ejemplo Comparativo 10 (Ejemplo U-3 en WO2008/139161)		20.5	183.3	311.4	397.2
Ejemplo Comparativo 11 (Ejemplo U-4 en WO2008/139161)		15.1	189.6	338.4	387.7

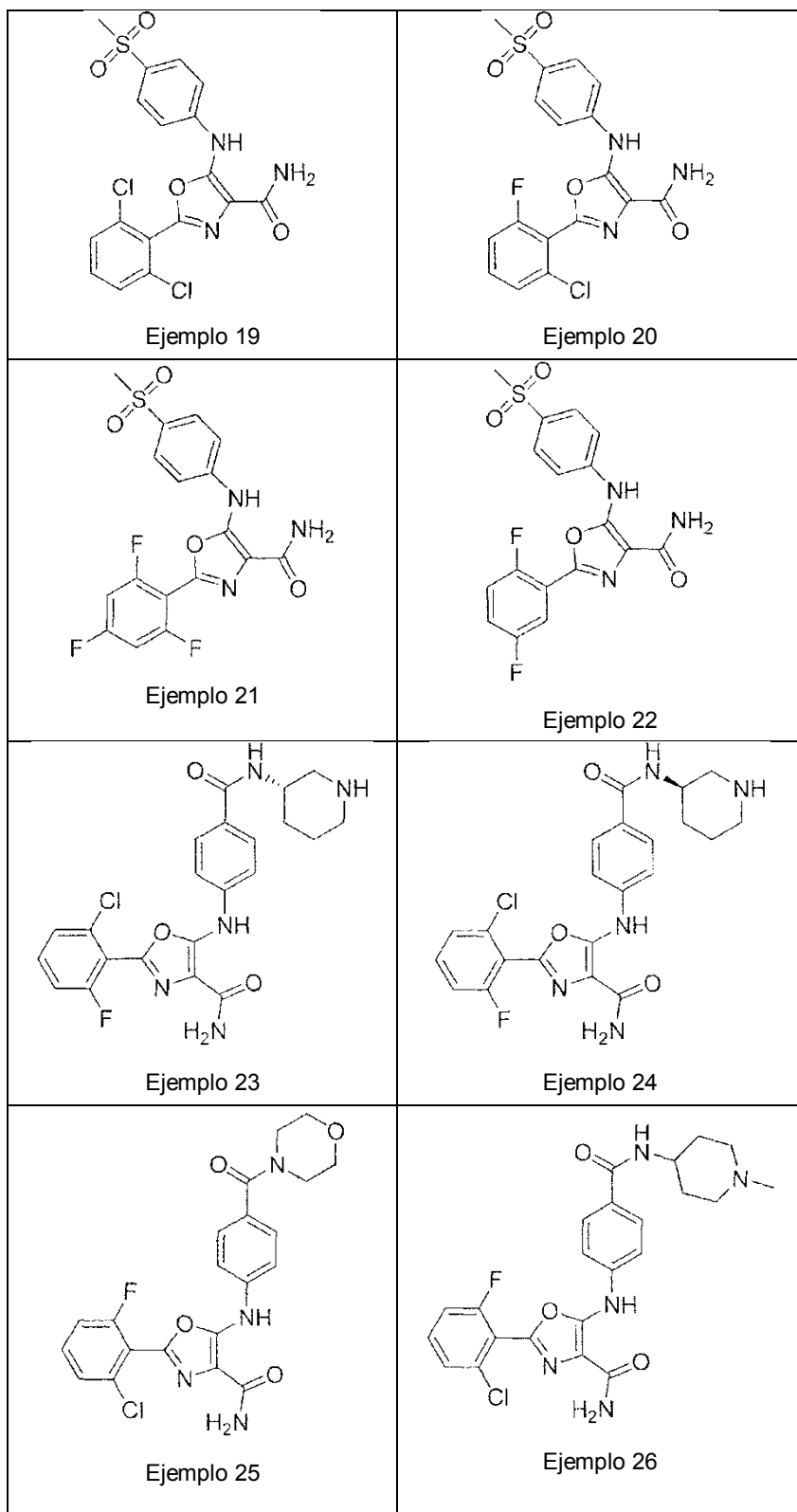
Número de Ejemplo (y método de preparación)	Estructura	Enzima In Vitro IC ₅₀ (nM)			
		TYK2	JAK1	JAK2	JAK3
Ejemplo Comparativo 12 (Ejemplo U-6 en WO2008/139161)		23.41	168.6	292.4	346.2
Ejemplo Comparativo 13 (Ejemplo U-7 en WO2008/139161)		11.2	123.0	181.6	341.5
Ejemplo Comparativo 14 (Ejemplo U-12 en WO2008/139161)		9.6	67.22	36.0	125.9
Ejemplo Comparativo 15 (Ejemplo U-16 en WO2008/139161)		7.5	41.1	101.3	194.9

Número de Ejemplo (y método de preparación)	Estructura	Enzima In Vitro IC ₅₀ (nM)			
		TYK2	JAK1	JAK2	JAK3
Ejemplo Comparativo 16 (Ejemplo U-17 en WO2008/139161)		8.4	58.1	118.8	199.1
Ejemplo Comparativo 17 (Ejemplo U-21 en WO2008/139161)		13.7	152.8	167.2	99.2
Ejemplo Comparativo 18 (Ejemplo U-18 en WO2008/139161)		13.8	118.3	191.8	164.6

Los datos establecidos en la tabla anterior ilustran que los compuestos en la misma son potentes inhibidores de quinasa TYK2 y muestran una selectividad pronunciada para quinasa TYK2 en comparación con otras quinasas JAK.

Ejemplos 19 a 33

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 19 a 33 de la Tabla 4 a continuación son novedosos compuestos y se hacen usando los métodos descritos más adelante o métodos análogos de los mismos. Todos excepto el compuesto del Ejemplo 32 se encuentran dentro del alcance de la Fórmula (2) y forman parte de la invención. El Ejemplo 32 se presenta como un ejemplo comparativo adicional. Los materiales de partida y los intermediarios sintéticos utilizados en los métodos se muestran en la Tabla 5 y las propiedades de RMN y LCMS de los productos finales se establecen en la Tabla 6.



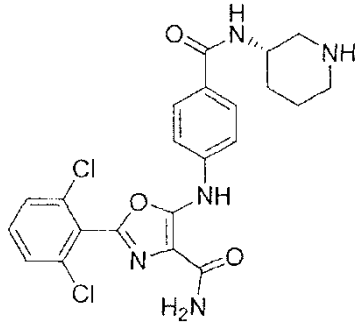
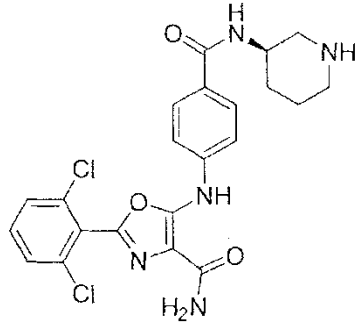
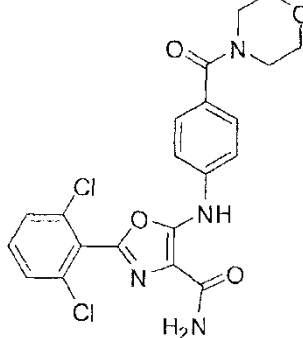
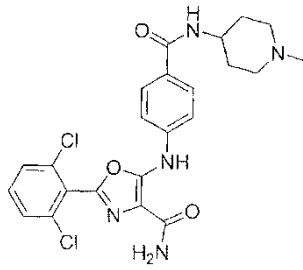
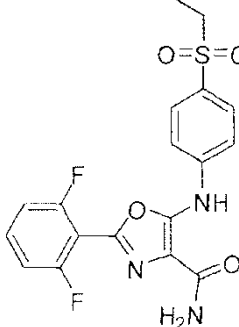
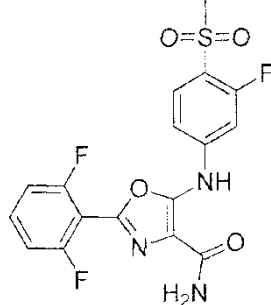
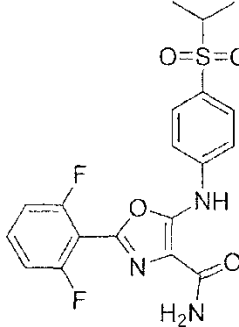
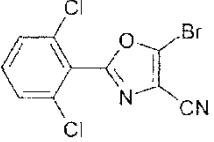
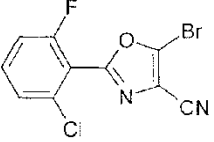
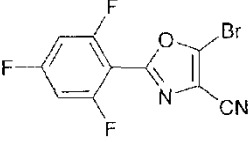
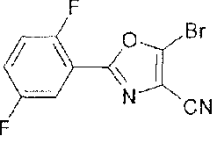
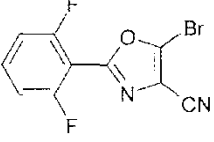
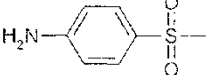
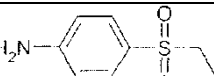
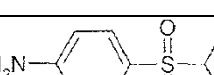
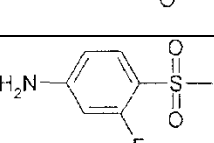
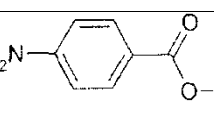
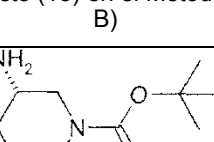
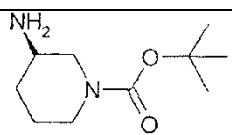
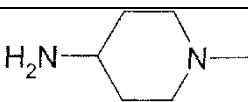
 <p>Ejemplo 27</p>	 <p>Ejemplo 28</p>
 <p>Ejemplo 29</p>	 <p>Ejemplo 30</p>
 <p>Ejemplo 31</p>	 <p>Ejemplo Comparativo 32</p>
 <p>Ejemplo 33</p>	

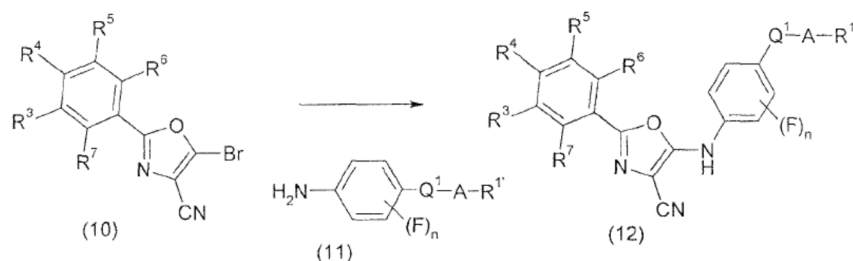
Tabla 5 - Intermediarios sintéticos y materiales de partida

Compuesto	Estructura	Fuente y método de preparación
I-1		Preparado como se describe en las etapas a y b del Ejemplo F-1 en WO2008/139161, usando cloruro de 2,6-diclorobenzoiolo en la etapa a
I-2		Preparado como se describe en las etapas a y b del Ejemplo F-1 en WO2008/139161, usando cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoiolo en la etapa a
I-3		Preparado como se describe en las etapas a y b del Ejemplo F-1 en WO2008/139161, usando cloruro de 2,4,6-trifluorobenzoiolo en la etapa a
I-4		Preparado como se describe en las etapas a y b del Ejemplo F-1 en WO2008/139161, usando cloruro de 2,5-difluorobenzoiolo en la etapa a
I-5		Ejemplo F-1 de WO2008/139161
I-6		Disponible comercialmente
I-7		Disponible comercialmente
I-8		Disponible comercialmente
I-9		Disponible comercialmente
I-10	 (Compuesto (13) en el Método general B)	Disponible comercialmente
I-11		Disponible comercialmente

Compuesto	Estructura	Fuente y método de preparación
I-12		Disponible comercialmente
I-13		Disponible comercialmente

Método general A

Etapa a – Preparación del Compuesto intermediario (12)

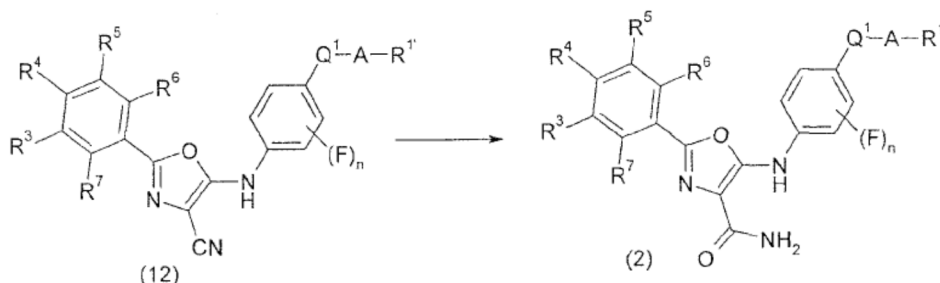


5

En el esquema de reacción, el grupo R¹ en la fórmula (11) y (12) es o bien un grupo R¹ tal como se define aquí o una forma protegida del grupo R¹.

Una solución de acetato de paladio (0.025 mmol) y (±)-2,2"-bis(difenilfosfina)-1,1"-binaphthalene (0.024 mmol) en DMF (7.1 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 minutos. Entonces se agregan el compuesto (10) (0.35 mmol), el compuesto (11) (1.40 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0.70 mmol) y la mezcla se calienta en el microondas durante 3 minutos a 180°C. La reacción se diluye con EtOAc y se lava con agua. La fase orgánica se hace pasar a través de un cartucho de resina de MP-SH, se seca sobre MgSO₄ y el solvente se elimina in vacuo. El residuo es purificado por cromatografía de columna en sílica gel usando un gradiente de 10 -100% de EtOAc en hexanos para producir el Compuesto (12), cuya identidad puede ser confirmada por ¹H RMN (DMSO) y LCMS.

15 Etapa b - Preparación del compuesto (2)

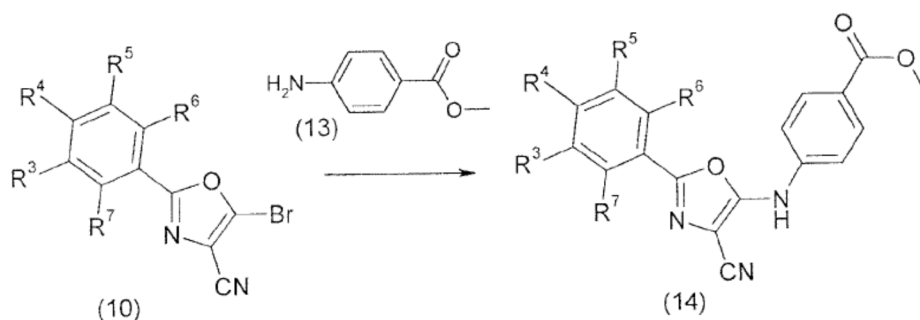


Una solución del compuesto (12) (0.09 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (1.7 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución se neutraliza vertiéndola en una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se seca sobre MgSO₄ y el solvente es eliminado in vacuo para producir el Compuesto (2), cuya identidad puede ser confirmada por ¹H RMN (DMSO) y LCMS.

20

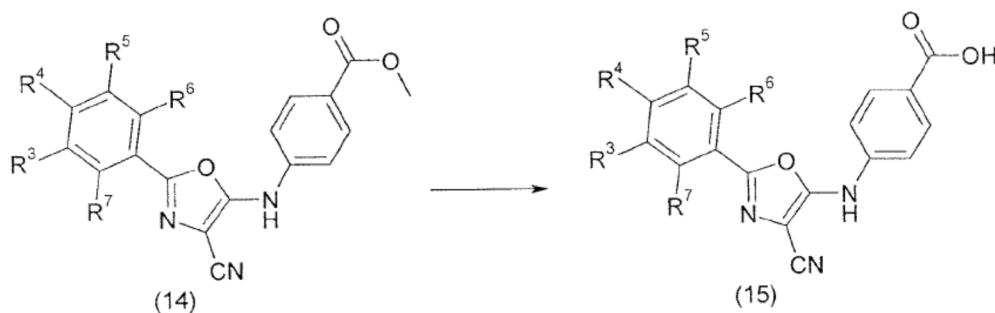
Método general B

Etapa a - Preparación del Compuesto intermediario (14)



El compuesto (10) se hace reaccionar con el compuesto (13) bajo las condiciones establecidas en la etapa a del Método general A para dar el Compuesto (14).

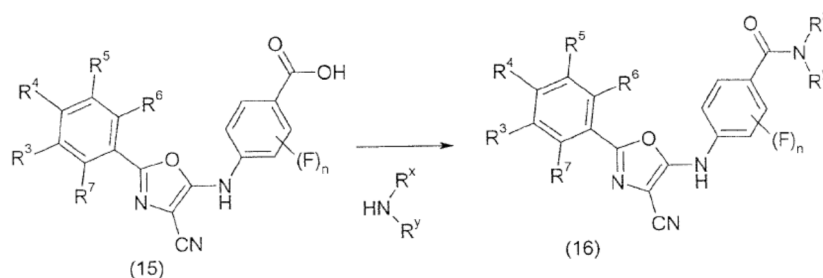
5 Etapa b - Preparación del Compuesto intermediario (15)



El compuesto (14) es hidrolizado usando hidróxido de litio para dar el Compuesto de ácido carboxílico (15).

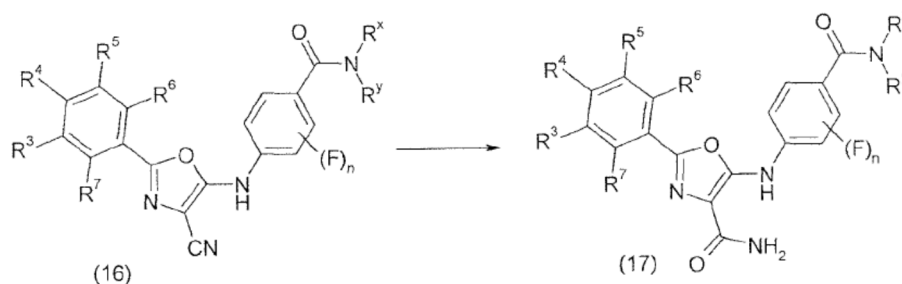
10 Alternativamente, el Compuesto (15) se puede preparar por el método de la etapa a del Ejemplo U-1 de WO2008/139161 o métodos análogos a los mismos.

Etapa c - Preparación del Compuesto intermediario (16)



15 A una solución del Compuesto (15) (0.059 mmol), O- (7-azabenzotriazol-1-il) -N, N,N', N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (0.059mmol), y diisopropilamina (0.117mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se agrega una amina de fórmula HNR^xR^y (0.059 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye luego con EtOAc se lava con HCl 1 M, agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el solvente se elimina in vacuo. El residuo se purifica por HPLC preparativo para dar el Compuesto (16), cuya identidad se puede confirmar mediante LCMS.

20 Etapa d - Preparación del Compuesto (17)



5 Una solución del Compuesto (16) (0.022 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (0.5 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución se neutraliza vertiéndola en una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa es entonces basicada a pH 14 usando NaOH 5 M y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se seca sobre MgSO₄ y el solvente se elimina in vacuo para producir el Compuesto (17), cuya identidad puede ser confirmada por ¹H RMN (DMSO) y LCMS. Los compuestos (17) que contienen un nitrógeno básico, tales como los preparados a partir de I-11 o I-12 que portan un grupo protector de nitrógeno sensible al ácido, son desprotegidos de forma concomitante durante la etapa de reacción mediada por el ácido final.

10 El Método general B se puede utilizar para hacer compuestos en donde NR^xR^y forma una amina cíclica tal como un grupo morfolino, piperidino o piperazino o compuestos en donde R^x es hidrógeno o un sustituyente y R^y es hidrógeno o un sustituyente.

Tabla 6

Ej. No.	Nombre	Método sintético	¹ H RMN	LCMS
19	Amida del ácido 2-(2,6-Dicloro-fenil)-5-(4- metanosulfonil-fenilamino)-oxazol-4-carboxílico	Método general A Usando los intermediarios I-1 y I-6.	(DMSO) δ 9.86 (1H, s), 7.83 (2H, d), 7.73-7.65 (4H, m), 7.48 (3H, d), 3.14 (3H, s)	m/z (ES+) 426
20	Amida del ácido 2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-5-(4- metanosulfonil-fenilamino)-oxazol-4-carboxílico	Método general A Usando los intermediarios I-2 y I-6.	(DMSO) δ 9.86 (1H, s), 7.83 (2H, d), 7.64 (1H, q), 7.58-7.48 (6H, m), 3.16 (3H, s)	m/z (ES+) 410
21	Amida del ácido 5-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-2-(2,4,6-trifluoro- fenil)-oxazol-4-carboxílico	Método general A Usando los intermediarios I-3 y I-6.	(DMSO) δ 9.81 (1H, s), 7.81 (2H, d), 7.54 (2H, d), 7.46-7.44 (4H, m), 3.15 (3H, s)	m/z (ES+) 412
22	Amida del ácido 2-(2,5-Difluoro-fenil)-5-(4- metanosulfonil-fenilamino)-oxazol-4-carboxílico	Método general A Usando los intermediarios I-4 y I-6.	(DMSO) δ 9.84 (1H, s), 7.85 (2H, d), 7.78 (1H, br. s), 7.63 (2H, d), 7.51-7.45 (4H, m), 3.19 (3H, s)	m/z (ES+) 394
23	Amida del ácido (S) 2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)- 5-[4-(piperidin-3-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico	Método general B Usando los intermediarios I-2, I-10 y I-11		
24	Amida del ácido (R) 2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)- 5-[4-(piperidin-3-ilcarbamoil)-fenilamino] -oxazol-4-carboxílico	Método general B Usando los intermediarios I-2, I-10 y I-12	(MeOD) δ 7.87 (2H, d), 7.62-7.59 (1H, m), 7.49-7.46 (3H, m), 7.33 (1H, t), 4.29-4.24 (1H, m), 3.53 (1H, dd), 3.39-3.35 (1H, m), 3.02-2.92 (2H, m), 2.13-2.07 (2H, m), 1.89-1.74 (2H, m)	m/z (ES+) 458

Ej. No.	Nombre	Método sintético	¹ H RMN	LCMS
25	Amida del ácido 2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-5-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico	Método general B Usando los intermediarios I-2, I-10 y morfolina	(DMSO) δ 9.50 (1H, s), 7.64 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 7.47-7.45 (2H, m), 7.39-7.34 (5H, m), 3.55 (4H, br. m), 3.36 (4H, br. m)	m/z (ES+) 445
26	Amida del ácido 2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-5-[4-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico	Método general B Usando los intermediarios I-2, I-10 y I-13	(MeOD) δ 7.87 (2H, d), 7.62-7.58 (1H, m), 7.51-7.47 (3H, m), 7.34 (1H, t), 4.16 (1H, m), 3.59 (2H, m), 3.20 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.24 (2H, m), 1.92 (2H, m)	m/z (ES+) 472
27	Amida del ácido (S) 2-(2,6-Dicloro-fenil)-5-[4-(piperidin-3-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico	Método general B Usando los intermediarios I-1, I-10 y I-11	(MeOD) δ 7.82 (2H, d), 7.59-7.52 (3H, m), 7.40 (2H, d), 4.23-4.18 (1H, m), 3.49 (1H, dd), 3.34-3.29 (1H, m), 2.97-2.86 (2H, m), 2.09-2.03 (2H, m), 1.84-1.69 (2H, m)	m/z (ES+) 474
28	Amida del ácido (R) 2-(2,6-Dicloro-fenil)-5-[4-(piperidin-3-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico	Método general B Usando los intermediarios I-1, I-10 y I-12	(MeOD) δ 7.86 (2H, d), 7.64-7.60 (3H, m), 7.44 (2H, d), 4.25-4.23 (1H, m), 3.52 (1H, dd), 3.38-3.33 (1H, m), 3.02-2.90 (2H, m), 2.11-2.07 (2H, m), 1.88-1.74 (2H, m)	m/z (ES+) 474
29	Amida del ácido 2-(2,6-Dicloro-fenil)-5-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico	Método general B Usando los intermediarios I-1, I-10 y morfolina		
30	Amida del ácido 2-(2,6-Dicloro-fenil)-5-[4-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico	Método general B Usando los intermediarios I-1, I-10 y I-13	(MeOD) δ 7.85 (2H, d), 7.62-7.59 (3H, m), 7.43 (2H, d), 4.15 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.19 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.22 (2H, m), 1.93 (2H, m)	m/z (ES+) 490
31	Amida del ácido 2-(2,6-Difluoro-fenil)-5-(4-etanosulfonil-fenilamino)-oxazol-4-carboxílico	Método general A Usando los intermediarios I-5 y I-7.	(DMSO) δ 9.82 (1H, s), 7.74 (2H, d), 7.62-7.60 (1H, m), 7.54 (2H, d), 7.44 (2H, br s), 7.33-7.29 (2H, m), 3.20 (2H, q), 1.06 (3H, t)	m/z (ES+) 430 (M+Na+)
32	Amida del ácido 2-(2,6-Difluoro-fenil)-5-(4-metanosulfonil-fenilamino)-oxazol-4-carboxílico	Método general A Usando los intermediarios I-5 y I-6.	(DMSO) δ 10.07 (1H, s), 7.73-7.67 (2H, m), 7.52-7.45 (3H, m), 7.40-7.34 (3H, m), 3.27 (3H, s)	m/z (ES+) 434 (M+Na+)
33	Amida del ácido 2-(2,6-Difluoro-fenil)-5-[4-propano-2-sulfonil-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico	Método general A Usando los intermediarios I-5 y I-8.	(DMSO) d 9.83 (1H, s), 7.71 (2H, d), 7.63-7.60 (1H, m), 7.54 (2H, d), 7.44 (2H, br s), 7.33-7.29 (2H, m), 3.35 (1H, m), 1.11 (6H, d)	m/z (ES+) 444 (M+Na+)

Ejemplo 34

Actividades inhibitoras de la enzima de novedosos compuestos de Fórmula (2)

Los novedosos compuestos de fórmula (2) se probaron en el ensayo de inhibición de quinasa TYK2 y los otros ensayos de inhibición de la quinasa JAK descritos más arriba. Los resultados se muestran en la Tabla 7 a continuación.

5

Tabla 7				
Compuesto de Ejemplo No.	Enzima In Vitro IC ₅₀ (nM)			
	TYK2	JAK1	JAK2	JAK3
19	2.3	21.9	87.7	214
20	2.7	28.7	72.6	165
21	68.3	241	412	2180
22	183	843	663	5500

Ejemplo 35

Formulaciones farmacéuticas

(i) Formulación en tableta

- 5 Una composición en tableta que contiene un compuesto de la fórmula (2) se prepara mezclando 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente, y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante y se comprimen para formar una tableta de una manera conocida.

(ii) Formulación en cápsula

- 10 Una formulación en cápsula se prepara mezclando 100 mg de un compuesto de la fórmula (2) con lactosa 100 mg y vertiendo la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura opacas estándar.

(iii) Formulación I inyectable

- 15 Una composición parenteral para administración por inyección puede prepararse disolviendo un compuesto de la fórmula (2) (por ejemplo, en una forma de sal) en agua que contiene 10% de propilenglicol para dar una concentración de producto activo de 1.5% en peso. La solución se esteriliza entonces por filtración, se vierte en una ampolla y se sella.

(iv) Formulación II inyectable

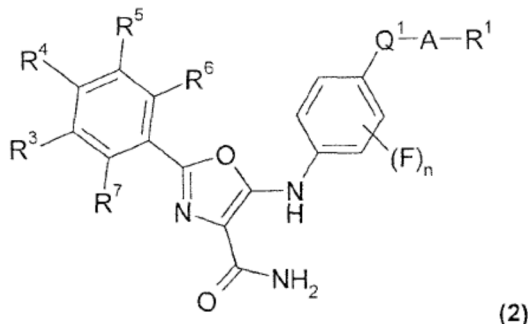
Una composición parenteral para inyección se prepara disolviendo en agua un compuesto de la fórmula (2) (por ejemplo, en forma de sal) (2 mg/mL) y manitol (50 mg/mL), filtrando la solución de forma estéril y vertiéndola en viales o ampollas sellables de 1 mL.

- 20 (iv) Formulación de inyección sub-cutánea

Una composición para la administración subcutánea se prepara mezclando un compuesto de la fórmula (2) con aceite de maíz de grado farmacéutico para dar una concentración de 5 mg/mL. La composición se esteriliza y se vierte en un recipiente adecuado.

Reivindicaciones

1. Un compuesto que es una amida de la fórmula (2):



o una sal o estereoisómero del mismo; en donde:

- 5 R^7 se selecciona de cloro y flúor;
- R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor y cloro;
- n es 0, 1 or 2;
- Q^1 se selecciona de $C(=O)$, $S(=O)$ y SO_2 ;
- 10 A está ausente o es NR^2 ;
- R^1 se selecciona de:
- hidrógeno;
 - un grupo C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino y metilamino; y
- 15 - anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros seleccionado de pirrolidina y piperidina, siendo los anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos con un grupo metilo;
- R^2 , cuando está presente, se selecciona de hidrógeno y metilo; o
- NR^1R^2 forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros seleccionado de pirrolidina y morfolina, siendo el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo hidroximetilo;
- 20 con la condición de que:
- (i) no más de dos de R^3 a R^6 son diferentes de hidrógeno; y
 - (ii) cuando R^7 y R^6 son ambos flúor, entonces uno de R^3 a R^5 es cloro o flúor y/o R^1-A-Q^1 se selecciona de etilsulfonilo e isopropilsulfonilo.
- 25 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con la condición de que cuando R^7 y R^6 son ambos flúor, entonces uno de R^3 a R^5 es cloro o flúor.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^7 es cloro.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R^7 es cloro y R^6 es flúor.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R^7 y R^6 son ambos cloro.
- 30 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde al menos uno de R^3 y R^5 es hidrógeno.

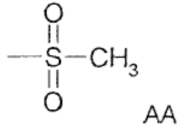
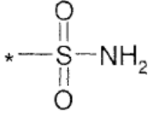
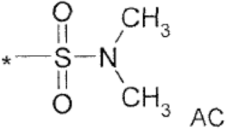
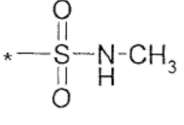
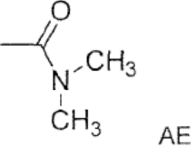
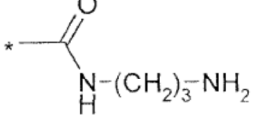
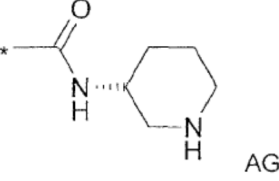
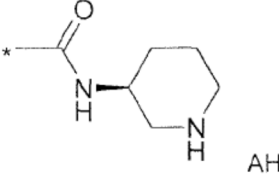
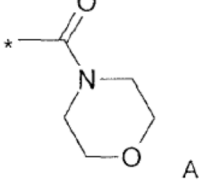
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde R³, R⁴ y R⁵ son todos hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde Q¹ es C(=O).

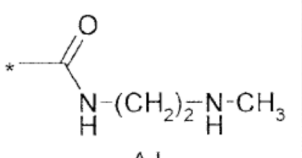
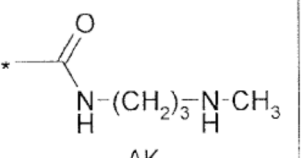
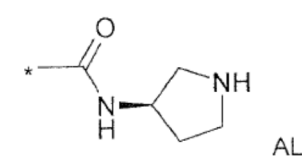
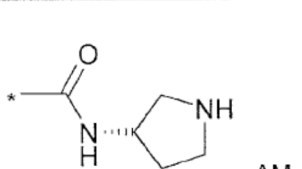
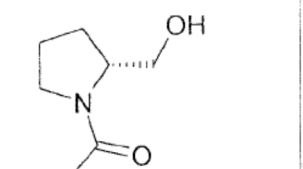
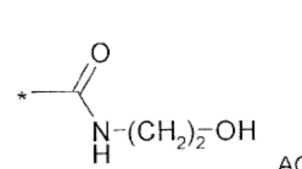
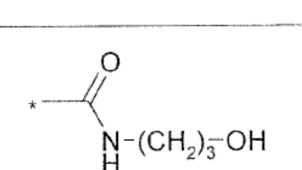
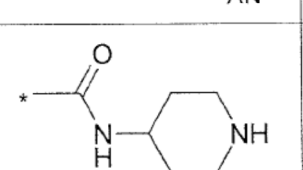
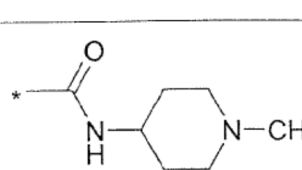
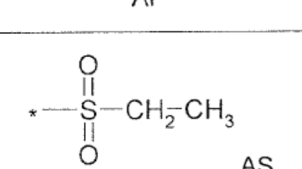
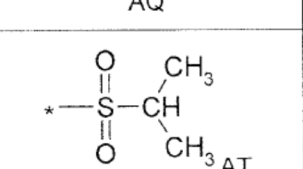
5 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en donde A es NR² y NR¹R² forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros seleccionado de pirrolidina y morfolina, siendo el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo hidroximetilo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde A está ausente; Q¹ es SO₂ y R¹ es un grupo C₁₋₃ alquilo.

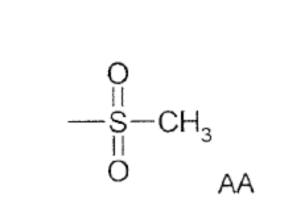
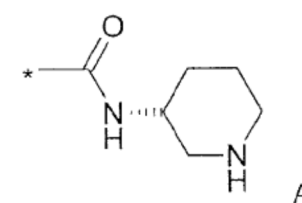
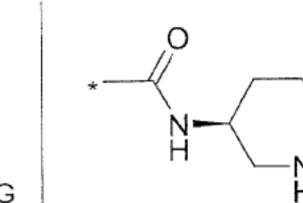
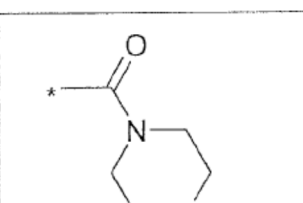
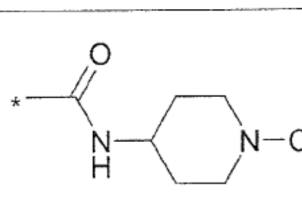
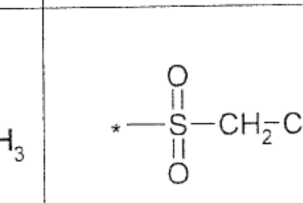
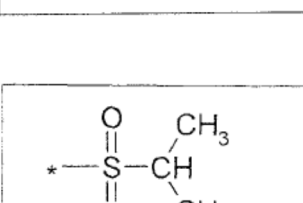
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde Q¹-A-R¹ se selecciona de los grupos AA a AT en la tabla a continuación:

 <p style="text-align: right;">AA</p>	 <p style="text-align: right;">AB</p>	 <p style="text-align: right;">AC</p>
 <p style="text-align: right;">AD</p>	 <p style="text-align: right;">AE</p>	 <p style="text-align: right;">AF</p>
 <p style="text-align: right;">AG</p>	 <p style="text-align: right;">AH</p>	 <p style="text-align: right;">AI</p>

10

 <p>AJ</p>	 <p>AK</p>	 <p>AL</p>
 <p>AM</p>	 <p>AN</p>	 <p>AO</p>
 <p>AP</p>	 <p>AQ</p>	 <p>AR</p>
 <p>AS</p>	 <p>AT</p>	

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde Q¹-A-R¹ se selecciona de los grupos AA, AG, AH, AI, AR, AS y AT en la tabla a continuación:

 <p>AA</p>	 <p>AG</p>	 <p>AH</p>
 <p>AI</p>	 <p>AR</p>	 <p>AS</p>
 <p>AT</p>		

5 en donde el punto de unión al grupo fenilo está indicado por el asterisco.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de:
- amida del ácido 2-(2,6-dicloro-fenil)-5-(4-metanosulfonil-fenilamino)-oxazol-4- carboxílico;
- amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-(4-metanosulfonil-fenilamino)-oxazol-4- carboxílico;
- amida del ácido 5-(4-metanosulfonil-fenilamino)-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-oxazol-4-carboxílico;
- 5 amida del ácido 2-(2,5-difluoro-fenil)-5-(4-metanosulfonil-fenilamino)-oxazol-4-carboxílico;
- amida del ácido (S) 2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-[4-(piperidin-3-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;
- amida del ácido (R) 2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-[4-(piperidin-3-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-[4-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;
- 10 amida del ácido (S) 2-(2,6-dicloro-fenil)-5-[4-(piperidin-3-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;
- amida del ácido (R) 2-(2,6-dicloro-fenil)-5-[4-(piperidin-3-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 2-(2,6-dicloro-fenil)-5-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 2-(2,6-dicloro-fenil)-5-[4-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 2-(2,6-difluoro-fenil)-5-(4-etanosulfonil-fenilamino)-oxazol-4-carboxílico;
- 15 amida del ácido 2-(2,6-difluoro-fenil)-5-[4-propano-2-sulfonil]-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico;
- amida del ácido y sales y estereoisómeros de los mismos.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en medicina.
- 20 16. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en:
- (A) un método para tratar una enfermedad o condición en un sujeto en necesidad del mismo, en donde la enfermedad se selecciona de una enfermedad o condición inflamatoria, una enfermedad o condición inmunológica, una enfermedad o trastorno alérgico, un rechazo de trasplante y la enfermedad de injerto contra huésped en donde la enfermedad o condición es susceptible a la inhibición de TYK2, método que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva inhibidora de TYK2 del compuesto; o
- 25 (B) un método para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto en necesidad del mismo, método que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva inhibidora de TYK2 del compuesto para inhibir la quinasa TYK2 en el sujeto y por lo tanto bloquear o reducir la extensión de un proceso inflamatorio asociado con la enfermedad autoinmune; o
- (C) un método para tratar una enfermedad o condición en un sujeto en necesidad del mismo, en donde la enfermedad es diferente de una enfermedad autoinmune y se selecciona de una enfermedad o condición inflamatoria, una enfermedad o condición inmunológica, una enfermedad o trastorno alérgica, un rechazo del trasplante y enfermedad de injerto contra huésped en donde la enfermedad o condición es susceptible a la inhibición de TYK2, método que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva inhibidora de TYK2 del compuesto; o
- 30 (D) un método para tratar una enfermedad o condición en un sujeto en necesidad del mismo, en donde la enfermedad es una cualquiera o más enfermedades o condiciones seleccionadas de:
- 35 (a) inflamación de la piel debido a la exposición a la radiación;
- (b) asma;
- (c) inflamación alérgica;
- (d) inflamación crónica;
- 40 (e) una enfermedad inflamatoria oftálmica;

- (f) síndrome de ojo seco (DES, también conocido como queratoconjuntivitis sicca o síndrome de lágrima disfuncional);
 - (g) uveítis (por ejemplo, las formas progresivas o recidivantes crónicas de la uveítis no infecciosa);
 - (h) diabetes dependiente de insulina (Tipo I);
 - (i) tiroiditis de Hashimoto;
 - 5 (j) enfermedad de Graves;
 - (k) enfermedad de Cushing;
 - (l) enfermedad de Addison (que afecta a las glándulas adrenales)
 - (m) hepatitis activa crónica (que afecta al hígado);
 - (n) síndrome de ovario poliquístico (PCOS);
 - 10 (o) enfermedad celíaca;
 - (p) psoriasis;
 - (q) enfermedad inflamatoria del intestino (IBD);
 - (r) espondilitis anquilosante;
 - (s) artritis reumatoide;
 - 15 (t) lupus eritematoso sistémico;
 - (u) miastenia grave;
 - (v) rechazo del trasplante (rechazo de trasplante de aloinjerto); y
 - (w) enfermedad de injerto contra huésped (GVHD);
- en donde la enfermedad es además opcionalmente seleccionada de:
- 20 (x) sepsis y choque séptico; y
 - (y) esclerosis múltiple;
- método que comprende la administración al sujeto de una cantidad efectiva inhibidora de TYK2 del compuesto;
- o
- 25 (E) el diagnóstico y el tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediada por TYK2 quinasa, cuyo diagnóstico y tratamiento comprende (i) seleccionar un paciente para determinar si una enfermedad o condición de la que el paciente está o puede estar sufriendo es una que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra la quinasa; y (ii) donde se indica que la enfermedad o condición de la que el paciente es así susceptible, posteriormente administrar al paciente una cantidad efectiva inhibidora de TYK2 del compuesto.