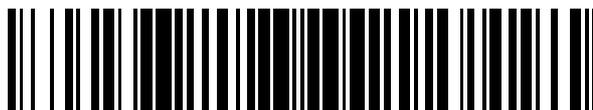


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 996**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2012 PCT/US2012/036241**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2012 WO12151355**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2012 E 12779736 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2704701**

54 Título: **Compuestos para la inflamación y usos relacionados con el sistema inmunitario**

30 Prioridad:

03.05.2011 US 201161481797 P
11.07.2011 US 201161506403 P
28.10.2011 US 201161552683 P
05.12.2011 US 201161566870 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2018

73 Titular/es:

PRCL RESEARCH INC. (100.0%)
1255 University 1610
Montréal, QC H3B 3X3 , CA

72 Inventor/es:

CHEN, SHOUJUN;
BOHNERT, GARY;
JIANG, JUN y
XIA, ZHIQIANG

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 660 996 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos para la inflamación y usos relacionados con el sistema inmunitario

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a compuestos químicos biológicamente activos que se pueden usar para la inmunosupresión o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios.

Antecedentes de la invención

10 La inflamación es un mecanismo que protege a los mamíferos de patógenos invasores. Sin embargo, aunque la inflamación transitoria es necesaria para proteger a un mamífero de la infección, la inflamación descontrolada provoca daños tisulares y es la causa subyacente de muchas enfermedades. La inflamación se inicia en general mediante la unión de un antígeno a un receptor del antígeno de células T. La unión del antígeno a una célula T inicia la entrada de calcio en la célula a través de los canales de iones calcio, tales como los canales de Ca^{2+} activados por la liberación de Ca^{2+} (CRAC). La entrada de iones calcio, a su vez, inicia una cascada de señalización que conduce a la activación de estas células y a una respuesta inflamatoria caracterizada por la producción de citocinas.

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

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

25 Debido a sus efectos sobre las células T y las B, IL-2 es un regulador central importante de las respuestas inmunitarias. Desempeña un papel en las reacciones inflamatorias, la vigilancia tumoral, y la hematopoyesis. También afecta a la producción de otras citocinas, al inducir la secreción de IL-1, TNF- α y TNF- β , así como al estimular la síntesis de IFN- γ en los leucocitos periféricos.

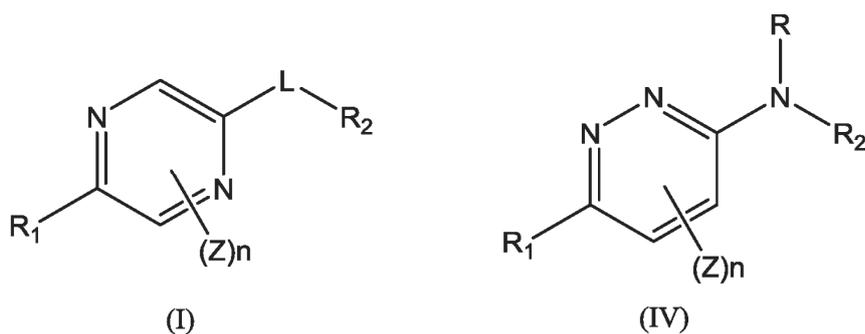
30 Las células T que son incapaces de producir IL-2 se vuelven inactivas (anérgicas). Esto las hace potencialmente inertes a cualquier estimulación antigénica que puedan recibir en el futuro. Como resultado, los agentes que inhiben la producción de IL-2 se pueden usar para la inmunosupresión o para tratar o prevenir la inflamación y los trastornos inmunitarios. Esta aproximación se ha validado clínicamente con fármacos inmunosupresores tales como ciclosporina, FK506 y RS61443. A pesar de esta prueba de concepto, los agentes que inhiben la producción de IL-2 siguen sin ser ideales. Entre otros problemas, las limitaciones de la eficacia y los efectos secundarios indeseables (que incluyen la nefrotoxicidad dependiente de la dosis y la hipertensión) dificultan su uso.

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

40 La interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 13 (IL-13) se han identificado como mediadores de la hipercontractilidad del músculo liso hallada en la enfermedad inflamatoria intestinal y el asma. Por tanto, los pacientes con asma y enfermedad inflamatoria intestinal se beneficiarían del desarrollo de nuevos fármacos que inhibiesen la producción de IL-4 e IL-13.

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

El documento US 2006/173021 se refiere a compuestos de fórmula estructural (I) y fórmula estructural (VI):



o una sal, solvato, clatrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. Estos compuestos son útiles como agentes inmunosupresores y para el tratamiento y la prevención de afecciones inflamatorias, trastornos alérgicos, y trastornos inmunitarios.

5 Sumario de la invención

La presente descripción, en un aspecto, aborda la necesidad constante de fármacos nuevos que superen uno o más de los defectos de los fármacos usados actualmente para la inmunosupresión o en el tratamiento o la prevención de afecciones inflamatorias, trastornos alérgicos, y trastornos autoinmunitarios. Las propiedades deseables de tales fármacos incluyen la eficacia contra enfermedades o trastornos que actualmente son intratables o escasamente tratables, un nuevo mecanismo de acción, la biodisponibilidad oral y/o efectos secundarios reducidos. Por lo tanto, en la presente memoria se describen compuestos que inhiben la actividad de los canales iónicos CRAC y que inhiben la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF α , e IFN- γ . Estos compuestos son especialmente útiles para la inmunosupresión y/o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios. El género particular de los compuestos descritos en la presente memoria son especialmente ventajosos, ya que se cree que combinan la inhibición de los canales iónicos CRAC (p.ej., tal como se mide mediante la corriente I_{CRAC} modulada) y las citocinas, que incluyen IL-2, una incidencia baja de efectos no selectivos, y un perfil de toxicidad favorable.

La presente invención presenta compuestos como se definen en las reivindicaciones, que incluyen una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Se ha descubierto que estos compuestos tienen propiedades farmacéuticas y fisicoquímicas sorprendentemente buenas, p.ej., exposición *in vivo*, biodisponibilidad oral, y solubilidad.

Los compuestos tal como se describen en la presente memoria, o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, son especialmente útiles en la inhibición de la activación de las células inmunitarias (p.ej., células T y/o células B) (p.ej., activación en respuesta a un antígeno). En particular, estos compuestos o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden inhibir la producción de ciertas citocinas que regulan la activación de las células inmunitarias. Por ejemplo, un compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inhibir la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF α , IFN- γ , o combinaciones de los mismos. Además, un compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo puede modular la actividad de uno o más canales iónicos implicados en la activación de las células inmunitarias, tales como los canales iónicos CRAC.

Un compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo es especialmente útil para la inmunosupresión o para el tratamiento o la prevención de afecciones inflamatorias, trastornos alérgicos, y trastornos inmunitarios.

La invención también abarca las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden comprender además agentes adicionales. Estas composiciones son útiles para la inmunosupresión y el tratamiento o la prevención de afecciones inflamatorias, trastornos alérgicos y trastornos inmunitarios.

La invención abarca además los compuestos para el uso en métodos para el tratamiento o la prevención de afecciones inflamatorias, trastornos alérgicos y trastornos inmunitarios, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Estos métodos pueden comprender además administrar al sujeto un agente adicional por separado o en una composición de combinación con el compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La invención abarca además compuestos para el uso en métodos para la inhibición del sistema inmunitario de un sujeto, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Estos métodos pueden comprender además administrar al sujeto un agente adicional por separado o en una composición de combinación con el compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La invención abarca además los compuestos para el uso en métodos para inhibir la activación de las células inmunitarias, que incluyen inhibir la proliferación de células T y/o células B, *in vivo* o *in vitro*, que comprenden administrar a la célula una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La invención abarca además los compuestos para el uso en métodos para inhibir la producción de citocinas en una célula (p.ej., la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF α , y/o IFN- γ) *in vivo* (p.ej., en un sujeto) o *in vitro*, que comprenden administrar a una célula una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 La descripción se refiere además a métodos para la modulación de la actividad de los canales iónicos (p.ej., CRAC) *in vivo* (p.ej., en un sujeto) o *in vitro*, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal (o la forma libre, cuando se representa una sal), solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Todos los métodos se pueden poner en práctica con un compuesto de la invención solamente, o en combinación con otros agentes, tales como otros agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios, agentes para el tratamiento de trastornos alérgicos o agentes para el tratamiento de trastornos inmunitarios.

30 La invención abarca además compuestos como se define en las reivindicaciones para el uso en terapia; para tratar a un sujeto con un trastorno inmunitario; para tratar una afección inflamatoria; para inhibir el sistema inmunitario; o para tratar un trastorno alérgico.

Descripción detallada de la invención

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" significa un hidrocarburo acíclico de cadena saturada lineal o ramificada que tiene en general de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los alquilos representativos de cadena lineal saturada incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo; mientras los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo y similares. Los grupos alquilo incluidos en los compuestos de esta invención pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, tales como amino, alquilamino, alcoxi, alquiltio, oxo, halo, acilo, nitro, hidroxilo, ciano, arilo, alquilarilo, ariloxi, ariltio, arilamino, carbociclilo, carbociclioxi, carbociclitio, carbocicilamino, heterociclilo, (heterocicli)oxi, (heterocicli)amino, (heterocicli)tio, y similares. Además, cualquier carbono del segmento alquilo puede estar sustituido con oxígeno (=O), azufre (=S), o nitrógeno (=NR²³, en el que R²³ es -H, un alquilo, acetilo, o aralquilo). En general se prefieren los alquilos inferiores para los compuestos de esta invención.

50 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquenilo" significa un hidrocarburo acíclico de cadena insaturada lineal o ramificada con uno o más enlaces dobles, y que tiene en general de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente memoria para un grupo alquilo.

55 El término "alquilenilo" y el prefijo "alc-", tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo hidrocarburo divalente saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, y se ejemplifica mediante metileno, etileno, isopropileno, y similares. Los grupos alquilenilo ejemplares tienen de 1 a 10 átomos de carbono, p.ej., de 1 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alquilenilo puede estar sustituido además con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente memoria para un grupo alquilo.

- 5 El término "alquilideno", tal como se usa en la presente memoria, representa $=CR_1R_2$, en el que cada R_1 y R_2 es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o alquenilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, como se define en la presente memoria, o R_1 y R_2 se combinan para formar un alquilideno. Los alquilidenos ejemplares incluyen metileno ($=CH_2$), etilideno ($=CH-CH_3$), vinilideno ($=C=CH_2$), isopropilideno ($=C-(CH_3)_2$), alilideno ($=CH-CH=CH_2$), y propilideno ($=CH-CH_2-CH_3$), en los que cada uno puede estar sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente memoria para un grupo alquilo.
- 10 El término "alcoxi", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo que está unido a otro resto a través de un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o sin sustituir, como con un grupo alquilo.
- 15 El término "alcoxicarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo alcoxi unido al grupo molecular principal a través de un grupo $-C(O)-$. Los alcoxicarbonilo sin sustituir ejemplares tienen de 1 a 6 carbonos. En ciertas realizaciones, el grupo alcoxi puede estar sustituido además con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente memoria para un grupo alquilo.
- El término "alcoxiimino", tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo imino, como se define en la presente memoria, en el que R es un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria. Los grupos alcoxiimino sin sustituir ejemplares tienen de 1 a 6 carbonos, tal como metoxiimino ($=N-OCH_3$) y etoxiimino ($=N-OCH_2CH_3$). En ciertas realizaciones, el grupo alcoxi puede estar sustituido además con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente memoria para un grupo alquilo.
- 20 El término "alquilamino", tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con un grupo amino, como se define en la presente memoria. El alquilo y amino pueden estar sustituidos además cada uno con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes, como se describe en la presente memoria para el grupo respectivo.
- 25 El término "alquilcarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo alquilo unido al grupo molecular principal a través de un grupo $-C(O)-$. Los grupos alquilcarbonilo sin sustituir ejemplares tienen de 1 a 6 carbonos. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo puede estar sustituido además con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente memoria para un grupo alquilo.
- 30 El término "alquilsulfamoiloxi", tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo alquilo unido al grupo molecular principal a través de un grupo $-NRS(O)_2O-$, en el que R es H o alquilo C_{1-6} . Los grupos alquilsulfamoiloxi sin sustituir ejemplares tienen de 1 a 6 carbonos, tal como $(CH_3)_2NS(O)_2O-$. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo puede estar sustituido además con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente memoria para un grupo alquilo.
- 35 El término "alquilsulfonilo", tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo alquilo unido al grupo molecular principal a través de un grupo $-S(O)_2-$. Los alquilsulfonilo sin sustituir ejemplares tienen de 1 a 6 carbonos. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo puede estar sustituido además con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente memoria para un grupo alquilo.
- 40 El término "alquilsulfonilo", tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo alquilo unido al grupo molecular principal a través de un grupo $-S(O)_2O-$. Los grupos alquilsulfonilo sin sustituir ejemplares tienen de 1 a 6 carbonos, tal como $CH_3S(O)_2O-$. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo puede estar sustituido además con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente memoria para un grupo alquilo.
- 45 El término "amino", tal como se usa en la presente memoria, representa $-N(R^{N1})_2$, en el que cada R^{N1} es, independientemente, H, un grupo protector de N, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alcicloalquilo, heterociclilo (p.ej., heteroarilo), o heterocicliclalquilo (p.ej., heteroaralquilo). En ciertas realizaciones, el grupo R^{N1} está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente memoria para un grupo alquilo (p.ej., halo). En una realización preferida, amino es $-NH_2$, o $-NHR^{N1}$, en el que R^{N1} es, independientemente, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido.
- 50 El término "arilo", tal como se usa en la presente memoria, representa un sistema de anillos carbocíclico mono-, bicíclico, o multicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos, y se ejemplifica mediante fenilo, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, indenilo, y similares, y puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes, como se describe en la presente memoria.
- El término "aralquilo", tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo arilo, como se define en la presente memoria, unido al grupo molecular principal a través de un grupo alquileno. Los grupos aralquilo sin sustituir ejemplares tienen de 7 a 16 carbonos (p.ej., bencilo).
- 55 El término "aralquilo", tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo aralquilo, como se define en la presente memoria, unido al grupo molecular principal a través de un átomo de oxígeno. Los grupos aralquilo sin sustituir ejemplares tienen de 7 a 16 carbonos (p.ej., benciloxi).

El término "carboxilo", tal como se usa en la presente memoria, significa $-\text{CO}_2\text{H}$.

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" significa un radical alquilo saturado, mono- o policíclico que tiene en general de 3 a 10 átomos de carbono, de 3 a 8 átomos de carbono, o de 3 a 7 átomos de carbono. Los cicloalquilos representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, adamantilo, decahidronaftilo, octahidropentaleno, biciclo[1,1,1]pentanilo, y similares. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir, como con los grupos alquilo.

10 El término "cicloalcoxi", tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo cicloalquilo, como se define en la presente memoria, unido al grupo molecular principal a través de un átomo de oxígeno. Los grupos cicloalcoxi sin sustituir ejemplares tienen de 3 a 8 carbonos. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo puede estar sustituido además con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente memoria.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "halógeno" o "halo" significa $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, o $-\text{I}$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo en el que uno o más $-\text{H}$ está sustituido con un grupo halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br})\text{CH}_3$, $-\text{CHICH}_3$, y similares.

15 Tal como se usa en la presente memoria, el término "haloalcoxi", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo haloalquilo que está unido a otro resto a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br})\text{CH}_3$, $-\text{OCHICH}_3$, y similares.

20 El término "heteroarilo", tal como se usa en la presente memoria, representa el subgrupo de heterociclos, como se define en la presente memoria, que son aromáticos: es decir, contienen $4n+2$ electrones π dentro del sistema de anillos mono- o multicíclico. En ciertas realizaciones, el heteroarilo está sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes como se define para un grupo heterociclo.

25 El término "heterociclo", tal como se usa en la presente memoria, representa un anillo de 5, 6 o 7 miembros, a menos que se especifique de otra manera, que contiene uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros tiene de cero a dos enlaces dobles, y los anillos de 6 y 7 miembros tienen de cero a tres enlaces dobles. Ciertos grupos heterociclo incluyen de 2 a 9 átomos de carbono. Otros grupos similares pueden incluir hasta 12 átomos de carbono. El término "heterociclo" también representa un compuesto heterocíclico que tiene una estructura multicíclica con puente en la que uno o más carbonos y/o heteroátomos actúan de puente entre dos miembros no adyacentes de un anillo monocíclico, p.ej., un grupo quinuclidinilo. El término "heterociclo" incluye grupos bicíclicos, tricíclicos, y tetracíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores están condensados a uno, dos, o tres anillos carbocíclicos, p.ej., un anillo arilo, un anillo ciclohexano, un anillo ciclohexeno, un anillo ciclopentano, un anillo ciclopenteno, u otro anillo heterocíclico monocíclico, tal como indolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahydroquinolilo, benzofurilo, benzotienilo y similares. Los grupos heterociclos ejemplares incluyen piridinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, isoxazolilo, pirimidinilo, oxetanilo, bencimidazolilo, benzodioxolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazinilo, y oxazolilo.

35 El término "heterociclilalquilo" representa un grupo heterociclo, como se define en la presente memoria, unido al grupo molecular principal a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los grupos heterociclilalquilo sin sustituir ejemplares tienen de 2 a 14 o de 3 a 12 carbonos. En ciertas realizaciones, el alquilo y el heterociclo pueden estar sustituidos cada uno además con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente memoria para el grupo respectivo.

40 El término "(heterociclil)alquinilo", tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo heterociclo, como se define en la presente memoria, unido al grupo molecular principal a través de un grupo alquilo divalente. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclo o el grupo alquilo se puede sustituir con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente memoria para el grupo respectivo.

El término "(heterociclil)oxi", tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo heterociclo, como se define en la presente memoria, unido al grupo molecular principal a través de un átomo de oxígeno. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclo se puede sustituir con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente memoria.

50 El término "imino", tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo (NR), que se puede representar también como $=\text{NR}$, en el que R es H, alquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido, como se describe en la presente memoria.

55 Tal como se usa en la presente memoria, los términos "sujeto" "paciente" y "animal" se usan de manera intercambiable e incluyen, pero sin limitación, una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, conejillo de indias, o ser humano. El sujeto, paciente, o animal preferido es un ser humano.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "inferior" se refiere a un grupo que tiene hasta seis (p.ej., hasta cuatro) átomos de carbono. Por ejemplo, un "alquilo inferior" se refiere a un radical alquilo que tiene de 1 a 6 (p.ej., 1 a 4) átomos de carbono, y un "alquenilo inferior" o "alquinilo inferior" se refiere a un radical alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 6 (p.ej., 2 a 4) átomos de carbono, respectivamente. Un alcoxi inferior o un alquilsulfanilo inferior se refiere a un alcoxi o un alquilsulfanilo que tiene de 1 a 6 (p.ej., 1 a 4) átomos de carbono. En general se prefieren los sustituyentes inferiores.

Cuando un sustituyente particular, tal como un sustituyente alquilo, se da varias veces en una estructura o resto determinado, la identidad del sustituyente es independiente en cada caso, y puede ser igual o diferente de otras apariciones de ese sustituyente en la estructura o resto. Además, los sustituyentes individuales en las realizaciones específicas y los compuestos ejemplares de esta invención se prefieren en combinación con otros sustituyentes similares en los compuestos de esta invención, incluso si no se indica expresamente que se prefieren tales sustituyentes individuales, o no se muestran expresamente en combinación con otros sustituyentes.

Los compuestos de la invención se definen en la presente memoria mediante sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto mediante una estructura química y un nombre químico, y la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante para la identidad del compuesto.

Los sustituyentes adecuados para los grupos alquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, alquilamino, dialquilamino, alquileo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, heterociclilo, (heterocicli)oxi, heterocicli(alquilo), (heterocicli)alquinilo, arilo, aralquilo, aralquiloxi, heteroarilo, heteroaralquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi, alquilsulfamoiloxi, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, amino, alquilideno, y alcoxiimino incluyen cualquier sustituyente que forme un compuesto estable de la invención. Los ejemplos de sustituyentes para un alquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, alquilamino, dialquilamino, alquileo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, heterociclilo, (heterocicli)oxi, heterocicli(alquilo), arilo, aralquilo, aralquiloxi, heteroarilo, heteroaralquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi, alquilsulfamoiloxi, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, amino, alquilideno, y alcoxiimino incluyen un alquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, alquilamino, dialquilamino, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un haloalquilo, $-C(O)NR_{13}R_{14}$, $-NR_{15}C(O)R_{16}$, halo, $-OR_{15}$, ciano, nitro, haloalcoxi, $-C(O)R_{15}$, $-NR_{13}R_{14}$, $-SR_{15}$, $-C(O)OR_{15}$, $-OC(O)R_{15}$, $-NR_{15}C(O)NR_{13}R_{14}$, $-OC(O)NR_{13}R_{14}$, $-NR_{15}C(O)OR_{16}$, $-S(O)_pR_{15}$, o $-S(O)_pNR_{13}R_{14}$, en los que R_{13} y R_{14} , para cada aparición son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicli(alquilo) opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un aralquiloxi opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R_{13} y R_{14} considerados junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R_{15} y R_{16} para cada aparición son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicli(alquilo) opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un aralquiloxi opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y p es un número entero de 0 a 2.

Además, alquilo, cicloalquilo, alquileo, heterociclilo, y cualquier porción saturada de un grupo alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, aralquilo, aralquiloxi, heterocicli(alquilo), o heteroaralquilo, puede estar sustituido también con $=O$, $=S$, o $=N-R_{15}$, en el que R_{15} se definió anteriormente.

Cuando un grupo heterociclilo, heterocicli(alquilo), heteroarilo, o heteroaralquilo contiene un átomo de nitrógeno, puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando un átomo de nitrógeno del anillo aromático de un grupo heteroarilo tiene un sustituyente, el nitrógeno puede ser un nitrógeno cuaternario.

Los compuestos de la invención pueden comprender isótopos de los elementos que se describen explícitamente. Por ejemplo, cada sustituyente de hidrógeno en los compuestos de la invención se selecciona independientemente de los isótopos 1H , 2H , y 3H .

Las elecciones y combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solamente las que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a los compuestos que poseen una estabilidad suficiente para permitir la fabricación, y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útil para los fines detallados en la presente memoria (p.ej., la administración terapéutica o profiláctica a un sujeto). En general, tales compuestos son estables a una temperatura de 40 °C o menos, sin una humedad excesiva, durante al menos una semana. Tales elecciones y combinaciones serán evidentes para los expertos habituales en la técnica, y se pueden determinar sin experimentación excesiva.

A menos que se indique de otra manera, los compuestos de la invención que contienen grupos funcionales reactivos (tales como, sin limitación, los restos carboxilo, hidroxilo, y amino) también incluyen los derivados protegidos de los

mismos. Los "derivados protegidos" son los compuestos en los que se bloquea un sitio o sitios reactivos con uno o más grupos protectores. Los grupos protectores adecuados para los restos carboxilo incluyen bencilo, terc-butilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para los grupos amino y amido incluyen acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen bencilo y similares. Otros grupos protectores adecuados son muy conocidos para los expertos habituales en la técnica, e incluyen los hallados en T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "compuesto(s) de esta invención" y expresiones similares se refieren a compuestos, tales como los ejemplificados en la Tabla I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (o la forma libre, cuando se representa una sal), y también incluyen los derivados protegidos de los mismos.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otra manera, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que se puede hidrolizar, oxidar, o hacer reaccionar de otra manera en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto de esta invención. Los profármacos solamente se vuelven activos tras dicha reacción en condiciones biológicas, pero pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, los análogos o derivados de los compuestos de la invención que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen los derivados de los compuestos de la invención que incluyen restos -NO, -NO₂, -ONO, o -ONO₂. Los profármacos se pueden preparar en general mediante el uso de métodos muy conocidos, tales como los descritos en *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed).

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal formada a partir de un grupo ácido y uno básico de uno de los compuestos de la invención. Las sales ilustrativas incluyen, pero sin limitación, las sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal preparada a partir de un compuesto de la invención que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico, y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoniaco, y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o trialquilaminas sin sustituir o sustituidas con hidroxilo; dicitclohexilamina; tributil amina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-alquilo inferior-aminas), tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxietil)-amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-dialquilo inferior-N-(hidroxilo-alquilo inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)-amina, o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal preparada a partir de un compuesto de la invención que tiene un grupo funcional básico, tal como un grupo funcional amino, y un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos adecuados incluyen, pero sin limitación, bisulfato, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido sacárico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido *p*-toluenosulfónico.

Cuando un compuesto descrito se denomina o se representa mediante la estructura, se debe entender que también se incluyen los solvatos (p.ej., hidratos) del compuesto o sus sales farmacéuticamente aceptables. Los "solvatos" se refieren a las formas cristalinas en las que se incorporan moléculas de disolvente a la red cristalina durante la cristalización. El solvato puede incluir agua o disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y EtOAc. Los solvatos en los que el agua es la molécula de disolvente incorporada en la red cristalina se denominan en general "hidratos". Los hidratos incluyen una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua asociada mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

Cuando un compuesto descrito se nombra o se representa mediante su estructura, se debe entender que el compuesto, que incluye los solvatos del mismo, puede existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de las mismas. Los compuestos o solvatos pueden exhibir también polimorfismo (es decir, la capacidad de darse en formas cristalinas diferentes). Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como "polimorfos". Se debe entender que cuando se nombran o representan mediante su estructura, los compuestos descritos y los solvatos (p.ej., hidratos) también incluyen todos los polimorfos de los mismos. Tal como se usa en la presente memoria, el término "polimorfo" significa las formas cristalinas sólidas de un compuesto de la presente invención o complejo del mismo. Los diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden exhibir diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas. Las diferentes propiedades físicas incluyen, pero sin limitación, estabilidad (p.ej., hacia el calor o la luz), compresibilidad y densidad (importante en la formulación y fabricación del producto), y velocidades de disolución (que pueden afectar a la biodisponibilidad). Las diferencias de estabilidad pueden ser el resultado de cambios de la reactividad química (p.ej., oxidación diferencial, de forma que una forma

farmacéutica se decolora más rápidamente cuando está compuesta de un polimorfo que cuando está compuesta de otro polimorfo) o características mecánicas (p.ej., los comprimidos se desmenuzan en el almacenamiento a medida que un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambas (p.ej., los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la descomposición a una humedad elevada). Las diferentes propiedades físicas de los polimorfos pueden afectar a su procesamiento. Por ejemplo, podría ser más probable que un polimorfo formase solvatos, o podría ser más difícil de filtrar o lavar de impurezas que otro debido, por ejemplo, a la forma o la distribución de tamaños de sus partículas. Además, en ciertas condiciones un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo.

Cuando un compuesto descrito se denomina o representa mediante la estructura, se debe entender que también se incluyen los clatratos ("compuestos de inclusión") del compuesto o sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en la presente memoria, el término "clatrato" significa un compuesto de la presente invención o una sal del mismo en forma de una red cristalina que contiene espacios (p.ej., canales) que tienen una molécula anfitriona (p.ej., de disolvente o agua) atrapada en su interior.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "asma" significa una enfermedad, trastorno o afección pulmonar, caracterizada por la obstrucción reversible de las vías respiratorias, inflamación de las vías respiratorias, y reactividad incrementada de las vías respiratorias a una diversidad de estímulos.

"Inmunosupresión" se refiere al deterioro de cualquier componente del sistema inmunitario que da como resultado una función inmunitaria disminuida. Este deterioro se puede medir con cualquier medio convencional, lo que incluye los análisis de sangre completa de la función de los linfocitos, la detección de la proliferación de linfocitos y la evaluación de la expresión de antígenos de superficie en las células T. El ensayo de respuesta a anticuerpos primarios (IgM) anti-eritrocitos de oveja (SRBC) (normalmente denominado ensayo de placas) es un método específico. Este y otros métodos se describen en Luster, M.I., Portier, C., Pait, D.G., White, K.L., Jr., Gennings, C., Munson, A.E., y Rosenthal, G.J. (1992). "Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests". *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18, 200-210. La medida de la respuesta inmunitaria a un inmunógeno dependiente de células T es otro ensayo especialmente útil (Dean, J.H., House, R.V., y Luster, M.I. (2001). "Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals" en *Principles and Methods of Toxicology*: Cuarta Edición (A.W. Hayes, Ed.), págs. 1415-1450, Taylor & Francis, Filadelfia, Pensilvania). La expresión "inhibir el sistema inmunitario" se refiere en la presente memoria a administrar un compuesto o una composición de la invención a un sujeto para estimular la inmunosupresión, como se define en la presente memoria. La expresión "inhibir la activación de células inmunitarias" se refiere en la presente memoria a disminuir la progresión, proliferación, y/o crecimiento celular de una o más células inmunitarias, o reducir la expresión de uno o más antígenos superficiales en tales células tras la administración de un compuesto o una composición de la invención, en comparación con un control sin el compuesto o la composición. Las células ejemplares incluyen las células T y las células B.

Los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar a sujetos con trastornos inmunitarios. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "trastorno inmunitario", y las expresiones similares, significa una enfermedad, trastorno o afección provocada por el sistema inmunitario de un animal, lo que incluye los trastornos autoinmunitarios. Los trastornos inmunitarios incluyen las enfermedades, trastornos o afecciones que tienen un componente inmunitario y las que están mediadas sustancialmente o completamente por el sistema inmunitario. Los trastornos autoinmunitarios son aquellos en los que el propio sistema inmunitario del animal lo ataca por error, por lo que se seleccionan como objetivo las células, tejidos, y/u órganos del propio cuerpo del animal. Por ejemplo, la reacción autoinmunitaria se dirige contra el sistema nervioso en la esclerosis múltiple y contra el intestino en la enfermedad de Crohn. En otros trastornos autoinmunitarios tales como lupus eritematoso sistémico (lupus), los tejidos y órganos afectados pueden variar entre individuos con la misma enfermedad. Una persona con lupus puede tener afectada la piel y las articulaciones, mientras otra puede tener afectada la piel, el riñón, y los pulmones. Finalmente, el daño en ciertos tejidos por parte del sistema inmunitario puede ser permanente, como en la destrucción de las células productoras de insulina en el páncreas en la diabetes mellitus Tipo 1. Los trastornos autoinmunitarios específicos que se pueden mejorar mediante el uso de los compuestos y métodos de esta invención incluyen, sin limitación, los trastornos autoinmunitarios del sistema nervioso (p.ej., esclerosis múltiple, miastenia gravis, neuropatías autoinmunitarias tales como Guillain-Barré, y uveítis autoinmunitaria), los trastornos autoinmunitarios de la sangre (p.ej., anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia perniciosa, y trombocitopenia autoinmunitaria), los trastornos autoinmunitarios de los vasos sanguíneos (p.ej., arteritis de la temporal, síndrome antifosfolípídico, vasculitis, tales como granulomatosis de Wegener, y enfermedad de Behcet), trastornos autoinmunitarios de la piel (p.ej., psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, y vitiligo), trastornos autoinmunitarios del sistema gastrointestinal (p.ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, y hepatitis autoinmunitaria), trastornos autoinmunitarios de las glándulas endocrinas (p.ej., diabetes mellitus Tipo 1 o inmunomediada, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, oovitis y orquitis autoinmunitaria, y trastorno autoinmunitario de la glándula suprarrenal); y trastornos autoinmunitarios de múltiples órganos (lo que incluye las enfermedades del tejido conectivo y del sistema musculoesquelético) (p.ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías tales como espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjögren). Además, también se incluyen otras enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, tales como la enfermedad de injerto contra huésped y los trastornos alérgicos, en la definición de los trastornos inmunitarios de la presente memoria. Debido a que varios trastornos inmunitarios están provocados por la

inflamación, existe cierto solapamiento entre los trastornos que se consideran trastornos inmunitarios y los trastornos inflamatorios. Para el fin de esta invención, en el caso de tal trastorno solapante, se puede considerar un trastorno inmunitario o un trastorno inflamatorio. El "tratamiento de un trastorno inmunitario" se refiere en la presente memoria a la administración de un compuesto o una composición de la invención a un sujeto, que tiene un trastorno

5 inflamatorio, un síntoma de dicha enfermedad o una predisposición hacia dicha enfermedad, con el propósito de curar, aliviar, alterar, afectar, o prevenir el trastorno autoinmunitario, su síntoma, o la predisposición hacia él.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "trastorno alérgico" significa una enfermedad, afección o trastorno asociado a una respuesta alérgica contra sustancias normalmente inocuas. Estas sustancias se pueden hallar en el ambiente (tales como los contaminantes del aire interior y los aeroalérgenos), o pueden ser no ambientales (tales como los que provocan alergias dermatológicas o alimentarias). Los alérgenos pueden entrar en el cuerpo a través de varias vías, que incluyen la inhalación, ingestión, contacto con la piel o inyección (lo que incluye la picadura de insectos). Muchos trastornos alérgicos están asociados a atopía, una predisposición a generar el anticuerpo alérgico IgE. Debido a que IgE es capaz de sensibilizar a los mastocitos en cualquier parte del cuerpo, los individuos atópicos expresan a menudo la enfermedad en más de un órgano. Para el fin de esta invención, los trastornos alérgicos incluyen cualquier hipersensibilidad que se dé tras la reexposición al alérgeno sensibilizante, lo que a su vez provoca la liberación de mediadores inflamatorios. Los trastornos alérgicos incluyen, sin limitación, rinitis alérgica (p.ej., fiebre del heno), sinusitis, rinosinusitis, otitis media crónica o recurrente, reacciones a fármacos, reacciones a picaduras de insectos, reacciones al látex, conjuntivitis, urticaria, anafilaxia y reacciones anafilactoides, dermatitis atópica, asma, y alergias alimentarias.

Los compuestos de esta invención se pueden usar para prevenir o tratar a sujetos con afecciones inflamatorias. Tal como se usa en la presente memoria, una "afección inflamatoria" significa una enfermedad, trastorno o afección caracterizada por la inflamación de los tejidos del cuerpo, o que tiene un componente inflamatorio. Estos incluyen las respuestas inflamatorias locales y la inflamación sistémica. Los ejemplos de tales afecciones inflamatorias incluyen: rechazo de trasplantes, que incluye el rechazo de injerto de piel; afecciones inflamatorias crónicas de las articulaciones, que incluyen artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas a una resorción ósea incrementada; enfermedades inflamatorias intestinales, tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett, y enfermedad de Crohn; trastornos pulmonares inflamatorios tales como asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; trastornos inflamatorios del ojo, que incluyen la distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveítis, oftalmia simpática y endoftalmia; afecciones inflamatorias crónicas de las encías, que incluyen la gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, que incluyen complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; afecciones inflamatorias de la piel, que incluyen esclerodermatitis, psoriasis y eccema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, que incluyen las enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración asociada al SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielititis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis vírica o autoinmunitaria; trastornos autoinmunitarios, vasculitis por inmunocomplejos, lupus sistémico y eritematoso; lupus eritematoso sistémico (LES); y enfermedades inflamatorias del corazón, tales como cardiomiopatía, hipercolesterolemia con cardiopatía isquémica, aterosclerosis); así como otras diversas enfermedades con componentes inflamatorios significativos, que incluyen preeclampsia; insuficiencia hepática crónica, traumatismo cerebral y de la médula espinal, cáncer). También puede existir una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificada por choque gram-positivo o gram-negativo, choque hemorrágico o anafiláctico, o choque inducido por quimioterapia del cáncer en respuesta a citocinas proinflamatorias, p.ej., choque asociado a citocinas proinflamatorias. Tal choque se puede inducir, p.ej., mediante un agente quimioterápico usado en la quimioterapia del cáncer. El "tratamiento de una afección inflamatoria" se refiere en la presente memoria a la administración de un compuesto o una composición de la invención a un sujeto, que tiene una afección inflamatoria, un síntoma de dicha afección o una predisposición hacia dicha afección, con el propósito de curar, aliviar, alterar, afectar, o prevenir la afección inflamatoria, su síntoma, o la predisposición hacia ella.

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

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles, y, por lo tanto, existen como estereoisómeros, tales como isómeros de enlace doble (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Según esta invención, las estructuras químicas representadas en la presente memoria, que incluyen los compuestos de esta invención, abarcan todos los enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos correspondientes, es decir, tanto la forma estereoméricamente pura (p.ej., geoméricamente pura,

enantioméricamente pura, o diastereoméricamente pura) como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y de isómeros geométricos. En ciertos casos, un enantiómero, diastereómero, o isómero geométrico poseerá una actividad superior o una toxicidad o perfil cinético mejorado en comparación con los otros. En esos casos, se prefieren tales enantiómeros, diastereómeros, e isómeros geométricos de un compuesto de esta invención.

- 5 La expresión "inhibir la producción de IL-2", y expresiones similares, significa inhibir la síntesis de IL-2 (p.ej., mediante la inhibición de la transcripción (expresión de mRNA), o la traducción (expresión de proteínas)) y/o inhibir la secreción de IL-2 en una célula que tiene la capacidad de producir y/o secretar IL-2 (p.ej., un linfocito T). De forma similar, la expresión "inhibir la producción de citocinas" significa inhibir la síntesis (p.ej., mediante la inhibición de la transcripción o traducción) y/o inhibir la secreción en una célula que tiene la capacidad de producir y/o secretar una
- 10 citocina (p.ej., IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF α , o IFN- γ). Tal como se usa en la presente memoria, una mezcla racémica significa alrededor del 50% de un enantiómero y alrededor del 50% de su enantiómero correspondiente respecto de todos los centros quirales de la molécula. La invención abarca todas las formas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas, y mezclas racémicas de los compuestos de la invención.
- 15 Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden resolver en general hasta sus enantiómeros o estereoisómeros componentes mediante métodos muy conocidos, tales como cromatografía de gases de fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento de fase quiral, cristalización del compuesto en forma de un complejo en una sal quiral, o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Los enantiómeros y diastereómeros también se pueden obtener a partir de intermedios diastereoméricamente o enantioméricamente puros, reactivos, y
- 20 catalizadores mediante métodos sintéticos asimétricos muy conocidos.

25 Cuando se administran a un paciente, p.ej., a un animal no humano para uso veterinario o para la mejora del ganado, o a un ser humano para uso clínico, los compuestos de la invención se administran en general en forma aislada o como la forma aislada en una composición farmacéutica. Tal como se usa en la presente memoria, "aislado" significa que los compuestos de la invención están separados de otros componentes de (a) una fuente natural, tal como un vegetal o célula, preferiblemente un cultivo bacteriano, o (b) una mezcla de reacción química orgánica sintética. Preferiblemente, los compuestos de la invención se purifican por medio de técnicas convencionales. Tal como se usa en la presente memoria, "purificado" significa que cuando se aísla, el material aislado contiene al menos un 95%, preferiblemente al menos un 98%, de un único compuesto de la invención, en peso del material aislado.

- 30 Solamente se contemplan las elecciones y combinaciones de sustituyentes que dan como resultado una estructura estable. Tales elecciones y combinaciones serán evidentes para los expertos habituales en la técnica, y se pueden determinar sin experimentación excesiva.

La invención se puede entender más completamente mediante referencia a la siguiente descripción detallada y los ejemplos ilustrativos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitantes de la invención.

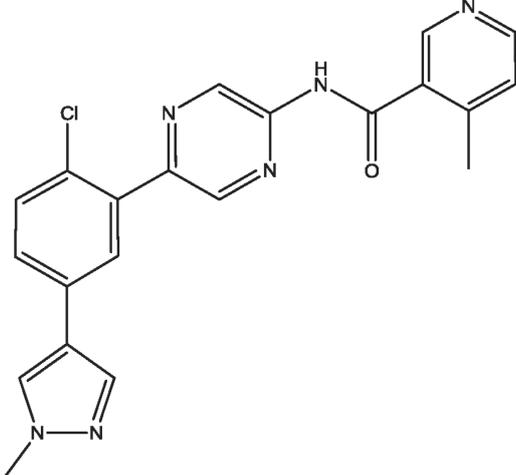
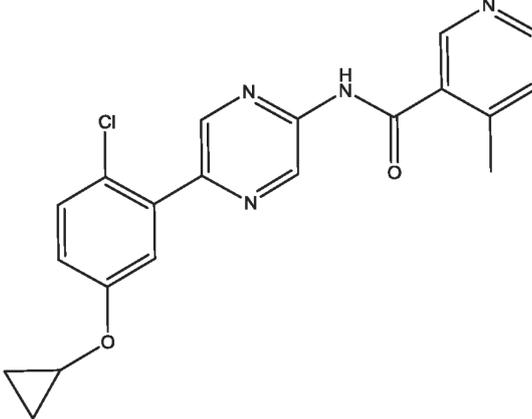
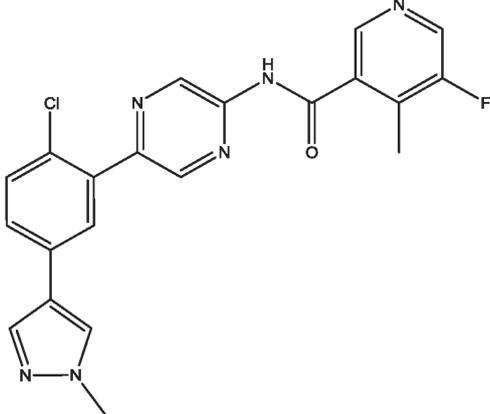
35 Descripción detallada de la invención

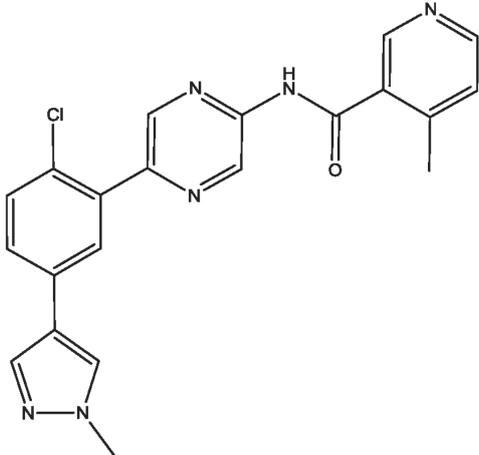
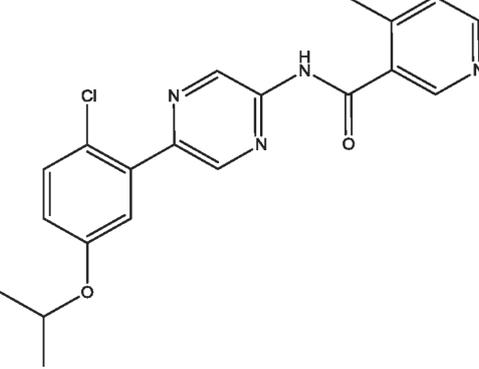
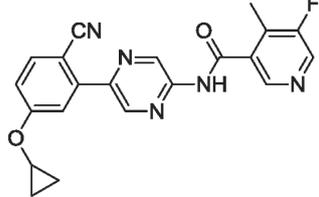
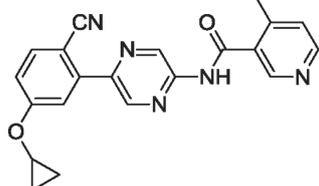
La invención se refiere a los compuestos ejemplificados por los de la Tabla 1, a continuación, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (o la forma libre, cuando se representa una sal), y las composiciones farmacéuticas que son especialmente útiles para la inmunosupresión o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias, trastornos inmunitarios, y trastornos alérgicos.

40 COMPUESTOS

Los compuestos de la invención, que se han producido de acuerdo con las descripciones de los ejemplos, más adelante, se representan en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Número	Estructura	Nombre del Compuesto	CI ₅₀ (nM) en la inhibición de IL-2 con Jurkat/PHA/1%FBS
STA-12-7525 53.		N-(5-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida	38
STA-12-7580 62.		N-(5-(2-cloro-5-ciclopropoxifenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida	14
STA-12-7949 123.		N-(5-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirazin-2-il)-5-fluoro-4-metilnicotinamida	18

Número	Estructura	Nombre del Compuesto	CI ₅₀ (nM) en la inhibición de IL-2 con Jurkat/PHA/1%FBS
STA-12-8051 142.		hidrocloruro de N-(5-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida	23
STA-12-8048 144.		N-(5-(2-cloro-5-isopropoxifenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida	13
STA-12-8336 203.		N-(5-(2-ciano-5-ciclopropoxifenil)pirazin-2-il)-5-fluoro-4-metilnicotinamida	
STA-12-8334 205.		N-(5-(2-ciano-5-ciclopropoxifenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida	

MECANISMO DE ACCIÓN

La activación de los linfocitos T en respuesta a un antígeno depende de las oscilaciones del ión calcio. Las oscilaciones del ión calcio en los linfocitos T se desencadenan por medio de la estimulación del receptor de antígeno de células T, e implican la entrada de iones calcio a través del canal de Ca²⁺ activado por la liberación de Ca²⁺ (CRAC) operado por depósitos. Aunque existe un perfil electrofisiológico detallado del canal, la estructura molecular del canal iónico CRAC no se había identificado hasta la reciente identificación de la unidad que forma el poro, denominada Orai1/CRACM1 (Vig, *Science* (2006), 312:1220-3, Feske, *Nature* (2006), 441:179-85). Así, la inhibición de los canales iónicos CRAC se puede medir midiendo la inhibición de la corriente I_{CRAC}. Las oscilaciones del ión calcio en las células T se han implicado en la activación de varios factores de transcripción (p.ej., NFAT, Oct/Oap y NFκB), que son cruciales para la activación de las células T (Lewis, *Biochemical Society Transactions* (2003), 31:925-929). Sin desear limitarse por ninguna teoría, se cree que, debido a que los compuestos de la invención

inhiben la actividad de los canales iónicos CRAC, inhiben la activación de las células inmunitarias.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

5 Una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un paciente que necesita inmunosupresión o que necesita tratamiento o prevención de una afección inflamatoria, un trastorno inmunitario, o un trastorno alérgico. Tales pacientes pueden no haber sido sometidos a tratamiento previamente, o pueden experimentar una respuesta parcial o no experimentar respuesta con las terapias convencionales.

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

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS FARMACÉUTICAS

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

25 Las formas farmacéuticas unitarias individuales de la invención son adecuadas para la administración oral, mucosa (p.ej., nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (p.ej., subcutánea, intravenosa, inyección rápida, intramuscular, o intraarterial), o transdérmica a un paciente. Los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen, pero sin limitación: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como las cápsulas de gelatina elástica blanda; obleas; trociscos; pastillas; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; esparadrapos; soluciones; parches; aerosoles (p.ej., esprays o inhaladores nasales); geles; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración oral o mucosa a un paciente, que incluyen suspensiones
30 (p.ej., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones aceite-en-agua, o emulsiones líquidas agua-en-aceite), soluciones, y elixires; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (p.ej., sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

35 La composición, forma y tipo de las formas farmacéuticas de la invención variarán normalmente en función de su uso. Por ejemplo, una forma farmacéutica adecuada para la administración mucosa puede contener una cantidad más pequeña de ingrediente(s) activo(s) que una forma farmacéutica oral usada para tratar la misma indicación. Este aspecto de la invención será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Véase, p.ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences* (1990) 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA.

40 Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son muy conocidos para los expertos en la técnica de farmacia, y en la presente memoria se proporcionan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. El hecho de si un excipiente particular es adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma farmacéutica depende de una diversidad de factores muy conocidos en la técnica que incluyen, pero sin limitación, la manera en la que la forma farmacéutica se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas farmacéuticas orales, tales como los comprimidos, pueden
45 contener excipientes inadecuados para el uso en las formas farmacéuticas parenterales.

La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos de la forma farmacéutica. Por ejemplo, la descomposición de ciertos ingredientes activos se puede acelerar mediante ciertos excipientes, tales como lactosa, o al exponerlos al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminos primarias o secundarias (p.ej., N-desmetilvenlafaxina y N,N-didesmetilvenlafaxina) son especialmente susceptibles a tal descomposición acelerada. Por lo tanto, esta invención abarca las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que contienen poca lactosa, si la hay. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sin lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para incrementar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo. Las composiciones sin lactosa de la invención pueden
50 comprender excipientes que son muy conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la Farmacopea de EE.UU. (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones sin lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/relleno, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas farmacéuticas sin lactosa preferidas comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón

pregelatinizado, y estearato magnésico.

Esta invención abarca además las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras que comprenden los ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos. Por ejemplo, está aceptado de manera generalizada que la adición de agua (p.ej., 5%) en las técnicas farmacéuticas es un medio para simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la duración de almacenamiento o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, p.ej., Jens T. Carstensen (1995) *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de ciertos compuestos. Así, el efecto del agua sobre una formulación puede tener gran importancia, ya que la humedad se encuentra habitualmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío, y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras de la invención se pueden preparar mediante el uso de ingredientes anhidros o que contienen una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que incluye una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con la humedad durante la fabricación, envasado, y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra se debería preparar y almacenar de forma que se mantenga su naturaleza anhidra. Por lo tanto, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente mediante el uso de materiales que se sabe que previenen la exposición al agua, de forma que se pueden incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero sin limitación, las hojas de aluminio herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (p.ej., viales), envases tipo blíster y envases de tiras de bolsas.

La invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un ingrediente activo. Tales compuestos, que se denominan en la presente memoria "estabilizantes", incluyen, pero sin limitación, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones del pH, o tampones salinos.

Como las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma farmacéutica pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitación, la vía mediante la que se van a administrar a los pacientes. Sin embargo, las formas farmacéuticas típicas de la invención incluyen un compuesto de la invención, o una sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg, preferiblemente en una cantidad de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg, y lo más preferiblemente en una cantidad de alrededor de 75 mg a alrededor de 350 mg. La dosis diaria total típica de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo puede oscilar de alrededor de 1 mg a alrededor de 5000 mg al día, preferiblemente en una cantidad de alrededor de 50 mg a alrededor de 1500 mg al día, más preferiblemente de alrededor de 75 mg a alrededor de 1000 mg al día. Está dentro de la experiencia en la técnica determinar la dosis y forma farmacéutica adecuada para un paciente determinado.

FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para la administración oral se pueden presentar como formas farmacéuticas discretas, tales como, pero sin limitación, comprimidos (p.ej., comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas, y líquidos (p.ej., jarabes aromatizados). Tales formas farmacéuticas contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y se pueden preparar mediante métodos de farmacia muy conocidos para los expertos en la técnica. Véase, en general, *Remington's Pharmaceutical Sciences* (1990) 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA.

Las formas farmacéuticas orales típicas de la invención se preparan combinando el/los ingrediente(s) activo(s) en una mezcla con al menos un excipiente según las técnicas convencionales de composición farmacéutica. Los excipientes pueden tener una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de la preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para el uso en las formas farmacéuticas líquidas orales o en aerosol incluyen, pero sin limitación, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para el uso en las formas farmacéuticas orales sólidas (p.ej., polvos, comprimidos, cápsulas, y comprimidos oblongos) incluyen, pero sin limitación, almidones, carbohidratos, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes disgregantes.

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

Por ejemplo, se puede preparar un comprimido mediante compresión o moldeo. Se pueden preparar comprimidos comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden producir moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte.

5 Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en las formas farmacéuticas orales de la invención incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, rellenos, disgregantes, y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para el uso en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto pulverizado, goma guar, celulosa y sus derivados (p.ej., etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa cálcica, carboximetil celulosa sódica), polivinil pirrolidona, metil celulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropil metil celulosa, (p.ej., n°s 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

15 Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero sin limitación, los materiales comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica comercializada como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103J y Starch 1500 LM.

20 Los ejemplos de rellenos adecuados para el uso en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, talco, carbonato cálcico (p.ej., gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa pulverizada, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas de la invención está presente en general en alrededor del 50 a alrededor del 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma farmacéutica.

25 En las composiciones de la invención se usan disgregantes para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un medio acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante se pueden disgregar en el almacenamiento, mientras los que contienen muy poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Así, se debería usar una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiada ni muy poca para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos para formar las formas farmacéuticas orales sólidas de la invención. La cantidad de disgregante usada varía basándose en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos habituales en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de alrededor del 0,5 a alrededor del 15 por ciento en peso de disgregante, preferiblemente de alrededor del 1 a alrededor del 5 por ciento en peso de disgregante.

35 Los disgregantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen, pero sin limitación, agar-agar, ácido algínico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

40 Los lubricantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen, pero sin limitación, estearato cálcico, estearato magnésico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilén glicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (p.ej., aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice Syloid (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirógeno comercializado por Cabot Co. de Boston, MA) y las mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes se usan en general en una cantidad menor de alrededor del 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas en las que se incorporan.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

50 Los ingredientes activos de la invención se pueden administrar mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que son muy conocidos para los expertos habituales en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los descritos en las patentes de EE.UU. n°s 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; y 5.733.566. Tales formas farmacéuticas se pueden usar para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos mediante el uso, por ejemplo, de hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microsferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas para los expertos habituales en la técnica, que incluyen las descritas en la presente memoria, se pueden seleccionar fácilmente para el uso con los ingredientes activos de la invención. La invención abarca así formas farmacéuticas unitarias individuales adecuadas para administración oral tales como, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, y comprimidos oblongos que se

adaptan para la liberación controlada.

5 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia farmacológica respecto de la conseguida por sus homólogos no controlados. De manera ideal, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de manera óptima en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia farmacológica a emplear para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida, y un cumplimiento incrementado por parte del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para afectar al momento de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles en sangre del fármaco, y pueden afectar así a la aparición de efectos secundarios (p.ej., adversos).

10 La mayoría de formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produzca rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradualmente y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo prolongado de tiempo. Para mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco se debe liberar desde la forma farmacéutica a una velocidad que sustituirá la cantidad de fármaco metabolizado y excretado del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular mediante diversas condiciones, que incluyen, pero sin limitación, el pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

FORMAS FARMACÉUTICAS PARENTERALES

20 Las formas farmacéuticas parenterales se pueden administrar a pacientes mediante diversas vías que incluyen, pero sin limitación, subcutánea, intravenosa (que incluye inyección rápida), intramuscular, e intraarterial. Debido a que su administración en general evita las defensas naturales del paciente contra los contaminantes, las formas farmacéuticas parenterales son preferiblemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas farmacéuticas parenterales incluyen, pero sin limitación, soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverlos o suspenderlos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

25 Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar las formas farmacéuticas parenterales de la invención son muy conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitación, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico, e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilén glicol, y polipropilén glicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

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

FORMAS FARMACÉUTICAS TRANSDÉRMICAS, TÓPICAS, Y MUCOSAS

35 Las formas farmacéuticas transdérmicas, tópicas, y mucosas de la invención incluyen, pero sin limitación, soluciones oftálmicas, esprays, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas para un experto en la técnica. Véase, p.ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences* (1980 y 1990) 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA, e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms* (1985) 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia. Las formas farmacéuticas adecuadas para tratar los tejidos mucosos dentro de la cavidad oral se pueden formular como colutorios o como geles orales. Además, las formas farmacéuticas transdérmicas incluyen los parches de "tipo depósito" o "tipo matriz", que se pueden aplicar en la piel y portarlos durante un periodo específico de tiempo para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

40 Los excipientes adecuados (p.ej., vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar las formas farmacéuticas transdérmicas, tópicas, y mucosas abarcadas por esta invención son muy conocidas para los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular en el que se aplicará una composición farmacéutica o forma farmacéutica concreta. Teniendo en cuenta ese hecho, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitación, agua, acetona, etanol, etilén glicol, propilén glicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de los mismos para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o pomadas, que son atóxicos y farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir agentes hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas, si se desea. Los ejemplos de tales ingredientes adicionales son muy conocidos en la técnica. Véase, p.ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences* (1980 y 1990) 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA.

45 Dependiendo del tejido específico a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes de, junto con, o después del tratamiento con los ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, se pueden usar potenciadores de penetración para ayudar en la administración de los ingredientes activos en el tejido. Los potenciadores de penetración adecuados incluyen, pero sin limitación: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo, y

tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como sulfóxido de dimetilo; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilen glicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; grados de Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diversos ésteres de carbohidratos solubles o insolubles en agua, tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

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

TERAPIA DE COMBINACIÓN

- 15 Los métodos para la inmunosupresión o para el tratamiento o la prevención de afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios en un paciente que lo necesita pueden comprender además administrar al paciente al que se administra un compuesto de esta invención, una cantidad eficaz de otro u otros agentes activos. Tales agentes activos pueden incluir los usados de manera convencional para la inmunosupresión o para las afecciones inflamatorias o trastornos inmunitarios. Estos otros agentes activos también pueden ser los que proporcionan otros beneficios cuando se administran en combinación con los compuestos de esta invención. Por ejemplo, los otros agentes terapéuticos pueden incluir, sin limitación, esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos, analgésicos, agentes inmunosupresores y mezclas adecuadas de los mismos. En tal tratamiento con terapia de combinación, tanto los compuestos de esta invención como el/los otro(s) agente(s) farmacológico(s) se administran a un sujeto (p.ej., seres humanos, hombres o mujeres) mediante métodos convencionales. Los agentes se pueden administrar en una única forma farmacéutica o en diferentes formas farmacéuticas. Las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos y formas farmacéuticas son muy conocidas para los expertos en la técnica. Dentro del alcance del técnico experto está determinar el intervalo óptimo de las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos.

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

- 35 En una realización relacionada con las afecciones autoinmunitarias e inflamatorias, el otro agente terapéutico puede ser un esteroide o un agente antiinflamatorio no esteroideo. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos especialmente útiles incluyen, pero sin limitación, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam; derivados de ácido salicílico, que incluyen aspirina, salicilato sódico, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados de para-aminofenol, que incluyen acetaminofeno y fenacetina; indol y ácidos indeno acéticos, que incluyen indometacina, sulindac, y etodolac; ácidos heteroaril acéticos, que incluyen tolmetina, diclofenaco y cetorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), que incluyen ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, que incluyen oxamicams (piroxicam, tenoxicam) y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, que incluyen nabumetona y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y las mezclas de los mismos. Para una descripción más detallada de los AINEs, véase Paul A. Insel, "Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout" en *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed 1996) y Glen R. Hanson, "Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs" en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, vol. II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995).

- 55 De relevancia particular para los trastornos alérgicos, el otro agente terapéutico puede ser un antihistamínico. Los antihistamínicos útiles incluyen, pero sin limitación, loratadina, cetirizina, fexofenadina, desloratadina, difenhidramina, clorfeniramina, clorciclizina, pirlamina, prometazina, terfenadina, doxepina, carbinoxamina, demastina, tripelenamina, bromfeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, ciproheptadina, fenindamina, acrivastina, azelastina, levocabastina, y las mezclas de los mismos. Para una descripción más detallada de los antihistamínicos, véase *Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics* (2001) 651-57, 10ª ed).

60

Los agentes inmunosupresores incluyen glucocorticoides, corticosteroides (tales como Prednisona o Solumedrol), bloqueadores de células T (tales como ciclosporina A y FK506), análogos de purina (tales como azatioprina (Imurán)), análogos de pirimidina (tales como arabinósido de citosina), agentes alquilantes (tales como mostaza de nitrógeno, mostaza de fenilalanina, busulfán, y ciclofosfamida), antagonistas de ácido fólico (tales como aminopterina y metotrexato), antibióticos (tales como rapamicina, actinomicina D, mitomicina C, puromicina y cloranfenicol), IgG humana, globulina antilinfocítica (ALG) y anticuerpos (tales como anti-CD3 (OKT3), anti-CD4 (OKT4), anti-CD5, anti-CD7, receptor anti-IL-2, anti-alfa/beta TCR, anti-ICAM-1, anti-CD20 (Rituxan), anti-IL-12 y anticuerpos hacia inmunotoxinas).

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

OTRAS REALIZACIONES

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

La invención se define además mediante referencia a los siguientes ejemplos, que describen con detalle la preparación de los compuestos de la invención. Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención, y no se debería considerar que limiten de manera específica la invención descrita y reivindicada en la presente memoria.

Ejemplos

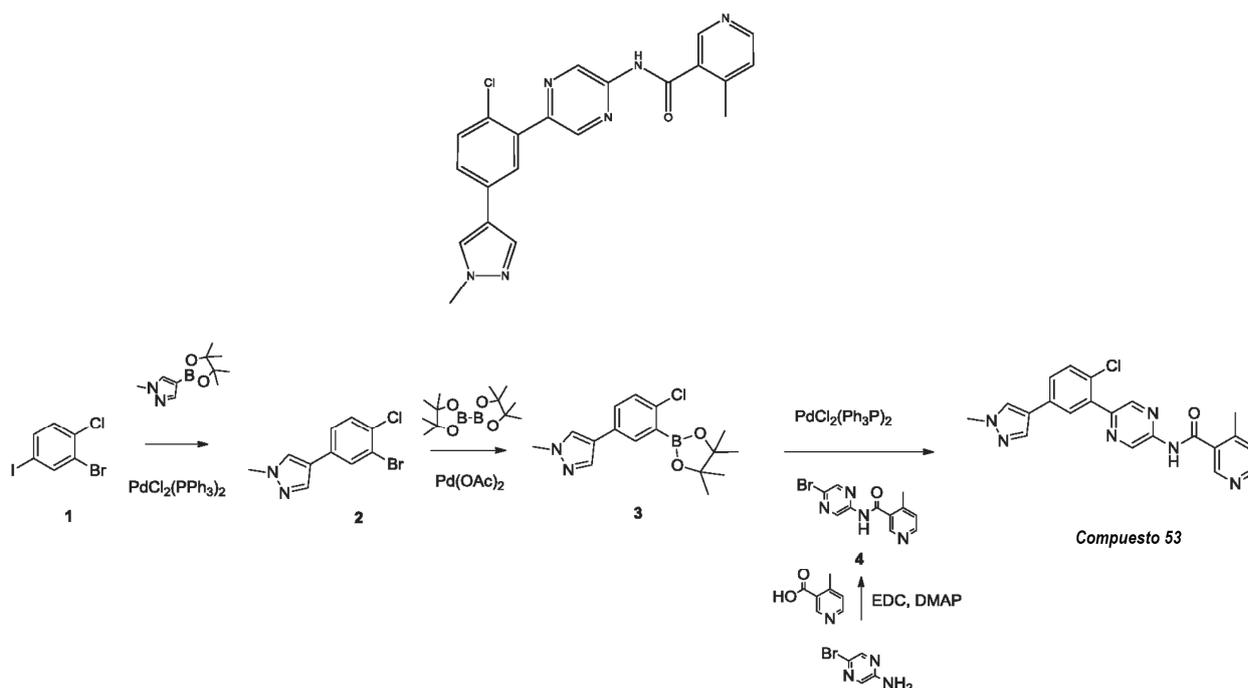
Fundamento Experimental

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

Síntesis de los Compuestos Ejemplares de la Invención:

Procedimientos Sintéticos Representativos

EJEMPLO 1: Síntesis de *N*-(5-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida (compuesto 53):



4-(3-bromo-4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol (2):

A una disolución agitada de 1 (1 mmol, 1 equivalente (eq.)) y 1-metil-4-tetrametildioxaborolanil-pirazol (1 eq.) en dioxano/agua (10:1) (3 mL) se le añadió PdCl₂(Ph₃P)₂ (0,1 eq.), K₂CO₃ (2 eq.). La mezcla se calentó en microondas a 90 °C durante 4 hr. El producto bruto se extrajo después con DCM, y se purificó con cromatografía en columna con gel de sílice para proporcionar 4-(3-bromo-4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol (2) puro con un rendimiento del 80%.

4-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol (3):

Una suspensión de 2 (1 eq.), bis(pinacolato)diboro (1,25 eq.), KOAc (1 eq.), y Pd(OAc)₂ (0,2 eq.) en DMF (2 mL) se calentó a 86 °C durante 3-4 hr. La mezcla de reacción se dejó enfriar después a temperatura ambiente (t.a.) antes de pararla con agua, se extrajo con DCM, y se filtró con un embudo pequeño de gel de sílice. El producto bruto, 4-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol (3), se generó con un rendimiento del 60-80%, y se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

N-(5-bromopirazin-2-il)-4-metilnicotinamida (4):

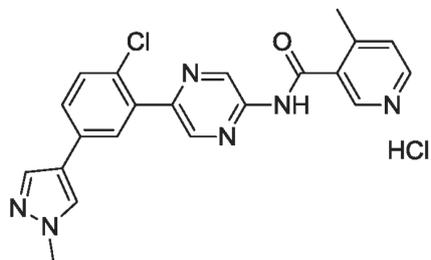
A una mezcla de 2-amino-5-bromopirazina (1 eq.), ácido 4-metilnicotínico (1,2 eq.), y DMAP (1 eq.) en DCM se le añadió EDC (1,25 eq.). La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 4 días. Las precipitaciones se recogieron y se lavaron con DCM para proporcionar N-(5-bromopirazin-2-il)-4-metilnicotinamida (4) con un rendimiento del 30%.

N-(5-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida (compuesto 53):

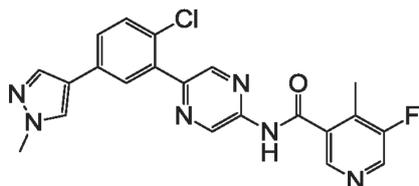
A una disolución agitada de 3 (2 eq.) y 4 (1,5 eq.) en dioxano/agua (10:1) (5 mL) en un tubo de microondas se le añadió PdCl₂(Ph₃P)₂ (0,2 eq.) y K₂CO₃ (2 eq.). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 2 hr. Tras finalizar y permitir que la mezcla de reacción se enfriase a t.a., el producto bruto se extrajo con DCM (3 x 5 mL). El producto deseado, N-(5-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida se obtuvo con un rendimiento del 60% tras cromatografía en columna con gel de sílice. H-RMN (CDCl₃) δ 9,78 (s, ¹H), 8,82 (s, ¹H), 8,78 (s, ¹H), 8,72-7,25 (m, 8H), 3,99 (s, ³H), 2,61 (s, ³H); ESMS calc. para C₂₁H₁₇ClN₆O: 404,12; Hallado: 405,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 2: *Compuestos sintetizados según el procedimiento sintético del Ejemplo 1*

Se sintetizaron los siguientes compuestos de una manera similar al procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 1.

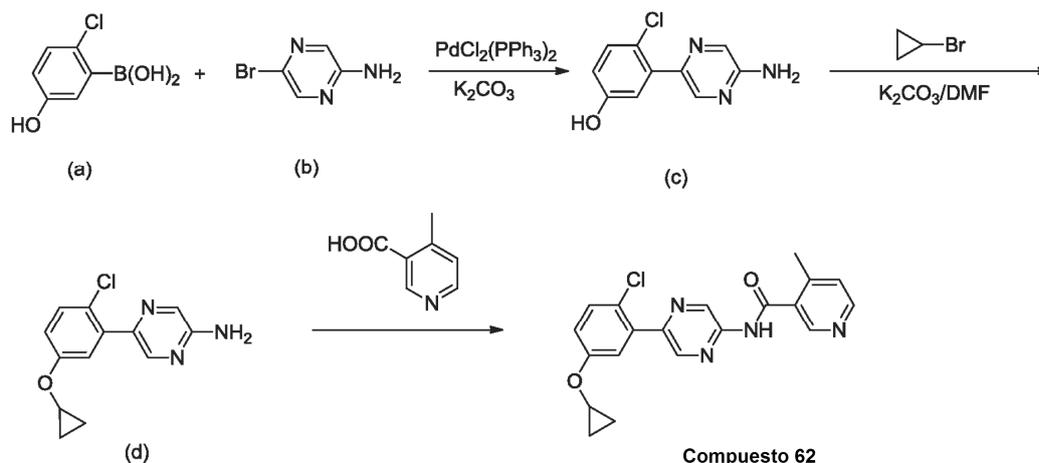
Hidrocioruro de N-(5-(2-cloro-5-(1-metil-¹H-pirazol-4-il)fenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida (compuesto 142):

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 11,8 (ancho, ¹H), 9,56 (s, ¹H), 9,13 (s, ¹H), 8,90 (s, ¹H), 8,80 (s, ¹H), 8,0 (d, ¹H, J=6), 7,76 (s, ¹H), 7,8 (d, ¹H, J=2,4), 7,7 (dd, ¹H, J₁=2,4, J₂=8,4), 7,61 (s, ¹H), 7,59 (s, ¹H), 3,87 (s, ³H), 2,69 (s, ³H) ppm; ESMS calc. para C₂₁H₁₇ClN₆O: 440,1; hallado: 405,1 (M - Cl).

N-(5-(2-cloro-5-(1-metil-¹H-pirazol-4-il)fenil)pirazin-2-il)-5-fluoro-4-metilnicotinamida (compuesto 123):

¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,76 (s, ¹H), 8,76 (s, ¹H), 8,66 (s, ¹H), 8,52 (s, ¹H), 8,42 (s, ¹H), 7,81-7,22 (m, 5H), 3,97 (s, ³H), 2,53 (s, ³H); ESMS calc. para C₂₁H₁₆ClFN₆O: 422,11; Hallado: 423,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 3: *Síntesis de N-(5-(2-cloro-5-ciclopropoxifenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida (compuesto 62):*



Una mezcla de 20 mmol de ácido (2-cloro-5-hidroxifenil)borónico (a) y de 5-bromopirazin-2-amina (b) y 1 mmol de PdCl₂(PPh₃)₂ en dioxano (100 mL)/agua (10 mL) se calentó a 100 °C durante 6 h. La capa orgánica se secó, se concentró, y se cristalizó a partir de un 50% de EA/Hexanos para proporcionar el producto (c) en forma de un sólido grisáceo (17 mmol, rendimiento del 85%).

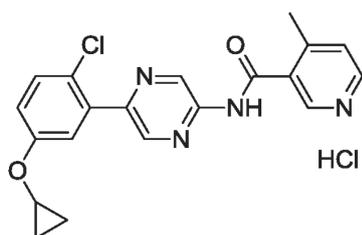
Se disolvieron 5 mmol del sólido (c) anterior y 7,5 mmol de bromuro de ciclopropilo en DMF (20 mL), se añadió K₂CO₃ (6,5 mmol), y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 180 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se paró con agua (100 mL) y se extrajo con EA (2 x 100 mL). Las capas de EA combinadas se concentraron y se purificaron en una columna para proporcionar el producto (d) en forma de un sólido marrónáceo (2,5 mmol, rendimiento del 50%).

La amina libre (d) (2 mmol) se trató con 3 mmol de ácido 4-metilnicotínico, TEA, y T3P en EA (50 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 50 mL) y se purificó en una columna para proporcionar el compuesto 62 en forma de un sólido blanco (0,65 mmol, rendimiento del 33%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 11,54 (ancho, ¹H), 9,56 (d, ¹H, J=1,6), 8,78 (d, ¹H, J=1,6), 8,75 (s, ¹H), 8,6 (d, ¹H, J=4,8), 7,6 (d, ¹H, J=8,8), 7,4 (d, ¹H, J=4,8), 7,3 (d, ¹H, J=2,4), 7,2 (dd, ¹H, J₁=8,8, J₂=2,4), 4,0 (m, ¹H), 2,50 (s, ³H), 0,9 (m, 4H) ppm; ESMS calc. para C₂₀H₁₇ClN₄O₂: 380,1; hallado: 381,1 (M + H⁺).

EJEMPLO 4: *Compuestos sintetizados según el procedimiento sintético del Ejemplo 5*

Se sintetizaron los siguientes compuestos de una manera similar al procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 5.

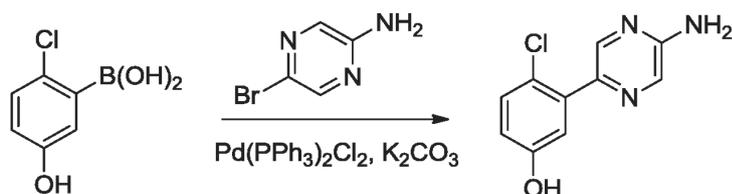
20 Hidrocloruro de N-(5-(2-cloro-5-ciclopropoxifenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida (compuesto 87):



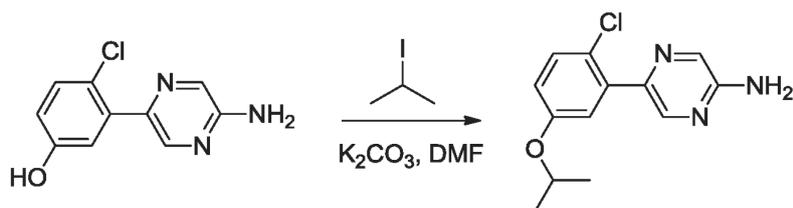
A una disolución de N-(5-(2-cloro-5-ciclopropoxifenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida (compuesto 62) (0,20 g) en EtOAc (20 mL) se le añadió HCl en éter (0,5 mL x 2 M). La disolución se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla se concentró después y se trituró con un 30% de EtOAc/Hexanos para proporcionar 0,11 g del producto, N-(5-(2-cloro-5-ciclopropoxifenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida (compuesto 87). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 11,62 (ancho, ¹H), 9,56 (d, ¹H, J=5,6 Hz), 8,90 (s, ¹H), 8,76 (d, ¹H, J=1,6), 8,7 (m, ¹H), 8,6 (d, ¹H, J=4,8), 7,6 (d, ¹H, J=5,2), 7,5 (d, ¹H, J=8,8), 7,3 (d, ¹H, J=3,2), 7,2 (dd, ¹H, J₁=8,8, J₂=3,2), 4,0 (m, ¹H), 2,56 (s, ³H), 0,9 (m, 4H) ppm; ESMS calc. para C₂₀H₁₇ClN₄O₂: 416,1; hallado: 381,1 (M - Cl⁻).

EJEMPLO 5: *Síntesis de N-(5-(2-cloro-5-isopropoxifenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida (compuesto 144)*

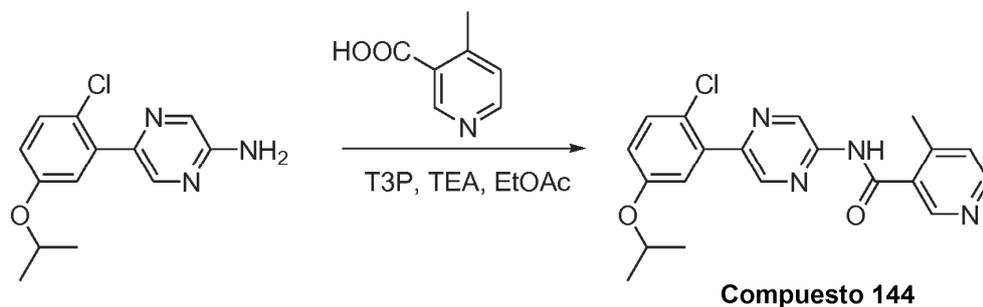
30 Lo siguiente es un procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki, alquilación, y acilación, que se usó para sintetizar el compuesto 144.



5 A la disolución de ácido (2-cloro-5-hidroxifenil)borónico (2,1 g, 12,2 mmol) en dioxano/H₂O (30 mL/10 mL) se le añadió 5-bromopirazin-2-amina (2,2 g, 12,6 mmol), K₂CO₃ (3,1 g, 22,4 mmol), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,3 g, 0,42 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 12 hr antes de diluirla con EtOAc/H₂O (100 mL/100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía en columna proporcionó 3-(5-aminopirazin-2-il)-4-clorofenol (2,2 g, 83%) en forma de un sólido blanquecino.



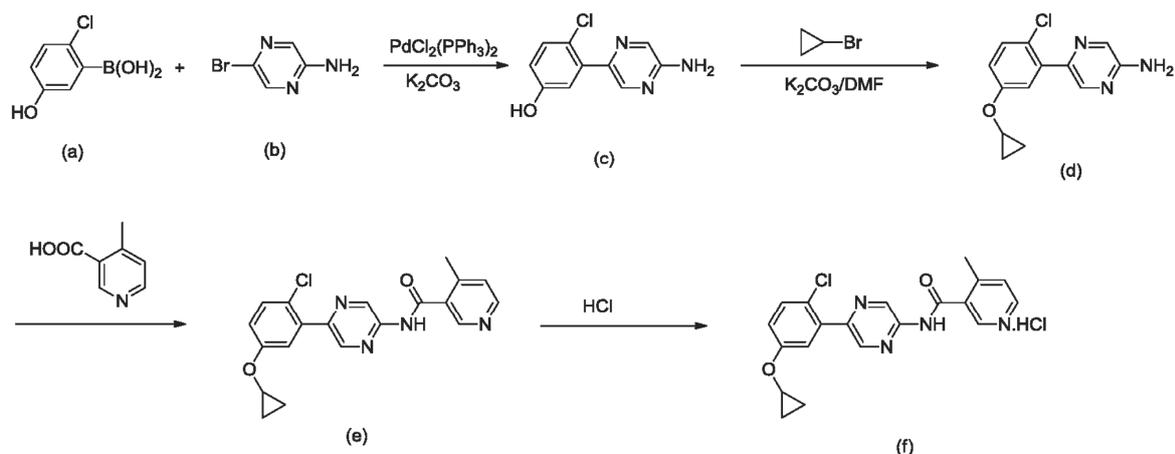
10 A la disolución de 3-(5-aminopirazin-2-il)-4-clorofenol (0,12 g, 0,54 mmol) en DMF (4 mL) se le añadió 2-yodopropano (0,22 mL, 2,17 mmol) y K₂CO₃ (0,3 g, 2,17 mmol). La disolución se calentó en microondas a 80 °C durante 2 hr. La disolución se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía en columna proporcionó 5-(2-cloro-5-isopropoxifenil)pirazin-2-amina (0,09 g, 63%) en forma de un aceite incoloro.



15 A la disolución de 5-(2-cloro-5-isopropoxifenil)pirazin-2-amina (0,05 g, 0,19 mmol) en EtOAc (3 mL) se le añadió ácido 4-metilnicotínico (0,05 g, 0,46 mmol), anhídrido propilfosfónico (T3P) (50% en peso en EtOAc, 0,34 mL, 0,57 mmol), y TEA (0,1 mL, 0,76 mmol). La disolución se calentó en microondas a 90 °C durante 30 min. La disolución se diluyó con EtOAc (15 mL) y se lavó con H₂O (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía en columna proporcionó el compuesto 144 (0,054 g, 75%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,76 (d, J = 1,5, ¹H), 9,08 (s, ¹H), 8,76 (s, ¹H), 8,60 (d, J = 1,5, ¹H), 8,57 (d, J = 5,1, ¹H), 7,37 (d, J = 8,8, ¹H), 7,25 (d, J = 5,1, ¹H), 7,17 (d, J = 3,0, ¹H), 6,91 (dd, J = 3,0, 8,8, ¹H), 4,59 (dt, J = 6,1, 12,1, ¹H), 2,58 (s, ³H), 1,35 (d, J = 6,1, 7H); ESMS calc. (C₂₀H₁₉ClN₄O₂): 382,1; hallado: 383,1 (M+H).

20

Procedimiento representativo de hidrocloreto de N-(5-(2-cloro-5-ciclopropoxifenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida (f):



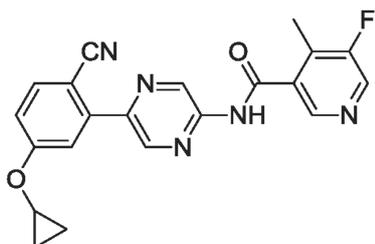
Una mezcla de 20 mmol de ácido bórico a y bromuro b y 1 mmol de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ en dioxano (100 mL)/agua (10 mL) se calentó a 100 °C durante 6 h. La capa orgánica se secó, se concentró, y se cristalizó a partir de un 50% de EA/Hexanos para proporcionar el producto c en forma de un sólido grisáceo (17 mmol, rendimiento del 85%).

- 5 Se disolvieron 5 mmol del sólido c anterior y 7,5 mmol de bromuro de ciclopropilo en DMF (20 mL), se añadió K_2CO_3 (6,5 mmol), y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 180 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se paró con agua (100 mL) y se extrajo con EA (2 x 100 mL). Las capas de EA combinadas se concentraron y se purificaron en una columna para proporcionar el producto d en forma de un sólido marrónáceo (2,5 mmol, rendimiento del 50%).

- 10 La amina libre d (2 mmol) se trató con 3 mmol de ácido 4-metilnicotínico, 3 mmol de TEA y 3 mmol de T3P en EA (50 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 50 mL) y se purificó en columna para proporcionar e en forma de un sólido blanco (0,65 mmol, rendimiento del 33%).

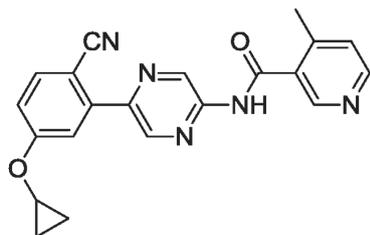
- 15 Se disolvieron 0,20 g de la forma libre de e en EA (20 mL), y se añadió HCl en éter (0,5 mL x 2 M) y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y se trituró con un 30% de EA/Hexanos para proporcionar 0,11 g de la forma de sal f. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) · 11,62 (ancho, ^1H), 9,54 (d, ^1H , $J=1,6$), 8,88 (s, ^1H), 8,76 (d, ^1H , $J=1,6$), 8,7 (d, ^1H , $J=6$), 7,6 (d, ^1H , $J=6$), 7,5 (d, ^1H , $J=9$), 7,3 (d, ^1H , $J=3$), 7,2 (dd, ^1H , $J_1=9$, $J_2=3$), 4,0 (m, ^1H), 2,55 (s, ^3H), 0,9 (m, 4H) ppm; ESMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$: 380,1; hallado: 381,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

EJEMPLO 106: N-(5-(2-ciano-5-ciclopropoxifenil)pirazin-2-il)-5-fluoro-4-metilnicotinamida (203)



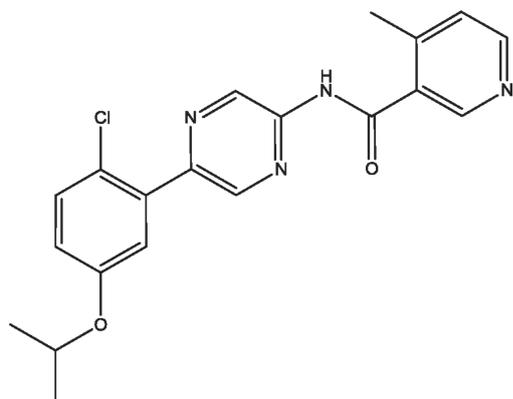
- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) · 9,8 (d, ^1H , $J=2$), 8,8 (d, ^1H , $J=2$), 8,5-8,6 (m, 4H), 7,7 (d, ^1H , $J=9$), 7,5 (d/H, $J=3$), 7,2 (dd, ^1H , $J_1=9$, $J_2=3$), 3,9 (m, ^1H), 2,52 (s, ^3H), 0,8 (m, 4H) ppm; ESMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2$: 389,1; hallado: 390,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

EJEMPLO 108: N-(5-(2-ciano-5-ciclopropoxifenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida (205)

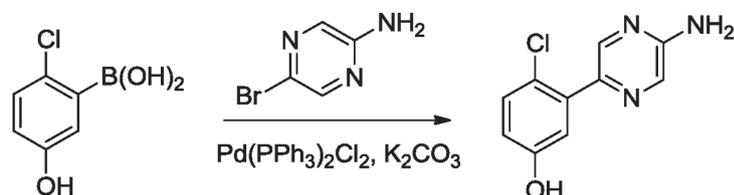


- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) · 11,6 (ancho, ^1H), 9,55 (s, ^1H), 8,9 (d, ^1H , $J=2$), 8,7 (d, ^1H , $J=5$), 8,6 (d, ^1H , $J=5$), 8,0 (d, ^1H , $J=9$), 7,3-7,7 (m, ^3H), 4,0 (m, ^1H), 2,46 (s, ^3H), 0,7-0,8 (m, 4H) ppm; ESMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$: 371,1; hallado: 372,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

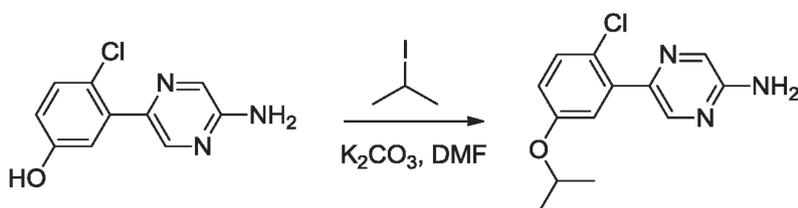
EJEMPLO 115: N-(5-(2-cloro-5-isopropoxifenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida



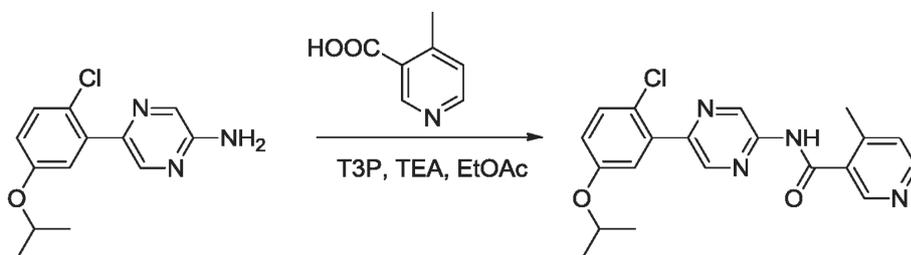
Procedimiento general del acoplamiento de Suzuki, alquilación, y acilación:



- 5 A la disolución de ácido (2-cloro-5-hidroxifenil)borónico (2,1 g, 12,2 mmol) en dioxano/H₂O (30 ml/10 ml) se le añadió 5-bromopirazin-2-amina (2,2 g, 12,6 mmol), K₂CO₃ (3,1 g, 22,4 mmol), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,3 g, 0,42 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 12 hr antes de diluirla con EtOAc/H₂O (100 ml/100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía en columna proporcionó 3-(5-aminopirazin-2-il)-4-clorofenol (2,2 g, 83%) en forma de un sólido blanquecino.



- 10 A la disolución de 3-(5-aminopirazin-2-il)-4-clorofenol (0,12 g, 0,54 mmol) en DMF (4 mL) se le añadió 2-yodopropano (0,22 mL, 2,17 mmol) y K₂CO₃ (0,3 g, 2,17 mmol). La disolución se calentó en microondas a 80 °C durante 2 hr. La disolución se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía en columna proporcionó 5-(2-cloro-5-isopropoxifenil)pirazin-2-amina (0,09 g, 63%) en forma de un aceite incoloro.



- 20 A la disolución de 5-(2-cloro-5-isopropoxifenil)pirazin-2-amina (0,05 g, 0,19 mmol) en EtOAc (3 mL) se le añadió ácido 4-metilnicotínico (0,05 g, 0,46 mmol), anhídrido propilfosfónico (50% en peso en EtOAc, 0,34 mL, 0,57 mmol), y TEA (0,1 mL, 0,76 mmol). La disolución se calentó en microondas a 90 °C durante 30 min. La disolución se diluyó con EtOAc (15 mL) y se lavó con H₂O (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía en columna proporcionó N-(5-(2-cloro-5-isopropoxifenil)pirazin-2-il)-4-metilnicotinamida (0,054 g, 75%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,76 (d, J = 1,5, ¹H), 9,08 (s, ¹H), 8,76 (s, ¹H), 8,60 (d, J = 1,5, ¹H), 8,57 (d, J = 5,1, ¹H), 7,37 (d, J = 8,8, ¹H), 7,25 (d, J = 5,1, ¹H), 7,17 (d, J = 3,0, ¹H), 6,91 (dd, J = 3,0, 8,8, ¹H), 4,59 (dt, J = 6,1, 12,1, ¹H), 2,58 (s, ³H), 1,35 (d, J = 6,1, 7H); ESMS calc. (C₂₀H₁₉ClN₄O₂): 382,1; hallado: 383,1 (M+H).

EJEMPLO 146: INHIBICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE IL-2

Se colocaron células T Jurkat en una placa de 96 pocillos (0,5 millones de células por pocillo en medio FBS al 1%), y después se añadió el compuesto de ensayo de esta invención a diferentes concentraciones. Después de 10 minutos, las células se activaron con PHA (concentración final 2,5 µg/mL) y se incubaron durante 20 horas a 37 °C con un 5% de CO₂. El volumen final fue 200 µL. Tras la incubación, las células se centrifugaron, y los sobrenadantes se recogieron y se almacenaron a -70 °C antes de analizar la producción de IL-2. Se usó un kit de ELISA comercial (IL-2 Eli-pair, Diaclone Research, Besancon, Francia) para detectar la producción de IL-2, a partir de la cual se obtuvieron curvas de respuesta a la dosis. El valor de CI₅₀ para cada compuesto (mostrado en la Tabla 1) se calculó como la concentración a la que se inhibió un 50% de la producción de IL-2 máxima tras la estimulación frente a un control sin estimulación.

Se puede analizar la inhibición de otras citocinas, tales como IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNFα, e IFN-γ, de una manera similar mediante el uso de un kit de ELISA disponible comercialmente para cada citocina.

EJEMPLO 147: INHIBICIÓN DE MÚLTIPLES CITOCINAS EN PBMCs PRIMARIAS HUMANAS

Se preparan células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) humana a partir de sangre humana heparinizada mediante separación en un gradiente de densidad de Ficoll.

Las PBMCs se estimulan con fitohemaglutinina (PHA) en presencia de concentraciones variables de los compuestos de la invención o ciclosporina A (CsA), un inhibidor conocido de la producción de citocinas. Se mide la producción de citocinas mediante el uso de kits de ensayo de ELISA humanos disponibles comercialmente (de Cell Science, Inc.) siguiendo las instrucciones del fabricante.

De manera alternativa, se estimulan PBMCs con un 10% de FCS a 1-2 x 10⁶/mL con células prerrevestidas con anti-CD3 (clon UCHT1) y anti-CD28 (clon ANC28.1/5D10) a 5 µg/mL cada uno, con o sin compuesto o DMSO (concentración máxima: 0,1%). Los cultivos celulares se incuban a 37 °C, 5% de CO₂. Se recogen muestras del sobrenadante de cultivo después de una incubación de 48-72 hrs para medir las múltiples citocinas. Las citocinas presentes en los sobrenadantes se cuantifican mediante el uso de ensayos de BioRad BioPlex según las instrucciones del fabricante.

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

EJEMPLO 148: INHIBICIÓN DE LA DESGRANULACIÓN EN CÉLULAS RBL

Procedimiento:

El día antes de llevar a cabo el ensayo, se incuban células RBL, que se han cultivado hasta la confluencia en una placa de 96 pocillos, a 37 °C durante al menos 2 horas. El medio se sustituye en cada pocillo con 100 µL de medio nuevo que contiene 2 µg/mL de IgE anti-DNP.

Al día siguiente, las células se lavan una vez con PRS (glucosa 2,6 mM y 0,1% de BSA) y se añaden 160 µL de PRS a cada pocillo. Se añade un compuesto de ensayo a un pocillo en una disolución de 20 µL a 10x de la concentración deseada y se incuban durante 20 a 40 minutos a 37 °C. Se añaden 20 µL de anti-IgE de ratón 10x (10 µL/mL). La desgranulación máxima se da de 15 a 40 minutos tras la adición de anti-IgE.

Se espera que los compuestos de la invención inhiban la desgranulación.

EJEMPLO 149: INHIBICIÓN DE LA QUIMIOTAXIA EN CÉLULAS T

Aislamiento de células T:

Se somete a alícuotas de veinte mL de sangre completa heparinizada (2 cerdos, 1 humano) a centrifugación en gradiente de densidad con Ficoll Hypaque. Las capas leucocitarias que representan las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) que contienen linfocitos y monocitos se lavan una vez, se resuspenden en 12 mL de RPMI 1640 incompleto y después se colocan en matraces de cultivo T75 revestidos de gelatina durante 1 hr a 37 °C. Las células T no adherentes, que representan los linfocitos de sangre periférica (PBLs) sin monocitos, se resuspenden en medios RPMI completos y se colocan en columnas de lana de nailon activadas empaquetadas sin comprimir que se han equilibrado con medios calientes. Después de 1 hr a 37 °C, las poblaciones de células T no adherentes se eluyen lavando las columnas con medios adicionales. Las preparaciones de células T se centrifugan, se resuspenden en 5 mL de RPMI incompleto, y se cuentan mediante el uso de un hemocitómetro.

Ensayo de migración celular:

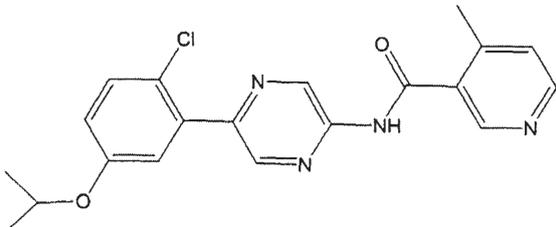
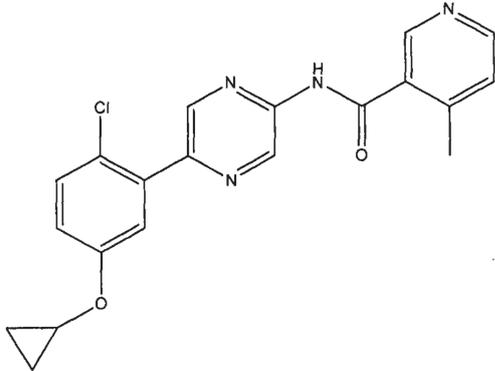
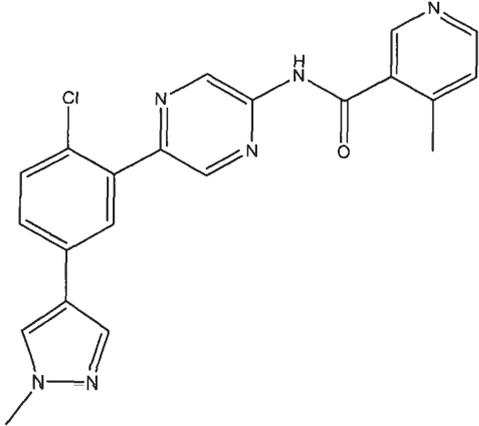
Las alícuotas de cada preparación de células T se marcan con Calcien AM (TefLabs) y se suspenden a una concentración de 2,4 x10⁶/mL en solución salina equilibrada de Hank tamponada con HEPES que contiene CaCl₂

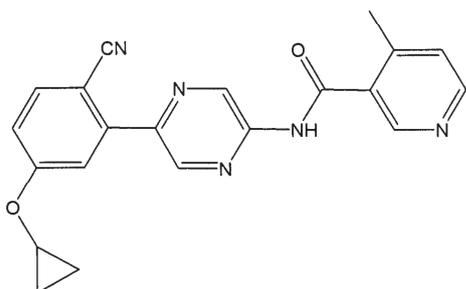
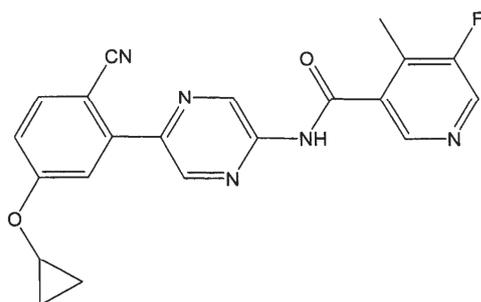
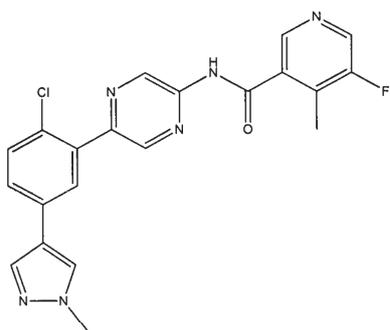
1,83 mM y $MgCl_2$ 0,8 mM, pH 7,4 (HHBSS). Después se añade un volumen igual de HHBSS que contiene 0, 20 nM, 200 nM o 2000 nM del compuesto 1 o EDTA 20 nM, y las células se incuban durante 30 min a 37 °C. Se colocan alícuotas de cincuenta μ l de las suspensiones celulares (60.000 células) sobre la membrana (tamaño de poro 5 μ m) de una unidad de quimiotaxia de 96 pocillos Neuroprobe ChemoTx que se ha fijado sobre los pocillos, que contiene 10 ng/mL de MIP-1 α en HHBSS. Las células T se dejan migrar durante 2 hr a 37 °C, tras lo cual la superficie apical de la membrana se limpia de células. Las unidades de quimiotaxia se colocan después en un aparato CytoFluor 4000 (PerSeptive BioSystems) y se mide la fluorescencia de cada pocillo (longitudes de onda de excitación y emisión de 450 y 530 nm, respectivamente). El número de células que migran en cada pocillo se determina a partir de una curva patrón generada mediante la medición de la fluorescencia de diluciones en serie a la mitad de las células marcadas colocadas en los pocillos inferiores de la unidad de quimiotaxia antes de fijar la membrana.

Se espera que los compuestos de la invención inhiban la respuesta quimiotáctica de las células T.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de cualquiera de las fórmulas siguientes, o una sal, clatrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:





2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 3. El compuesto de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de la reivindicación 2 para el uso en un método de tratamiento o prevención de una afección inflamatoria, un trastorno alérgico, o un trastorno inmunitario en un sujeto, en el que dicho método comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o una sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la reivindicación 2 a dicho sujeto.
- 10 4. El compuesto de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de la reivindicación 2 para el uso en un método de inhibición del sistema inmunitario en un sujeto, en el que dicho método comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o una sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la reivindicación 2 a dicho sujeto.
- 15 5. El compuesto de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de la reivindicación 2 para el uso en un método de inhibición de la activación de las células inmunitarias en un sujeto, en el que dicho método comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o una sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la reivindicación 2 a dicho sujeto.
6. El compuesto o la composición para el uso según la reivindicación 3, en el que dicha afección o trastorno es el rechazo de trasplantes, psoriasis, dermatitis atópica, urticaria, artritis reumatoide, anemia hemolítica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, o uveítis.