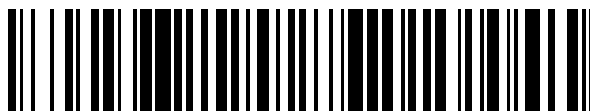


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 109**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01) A61P 1/12	(2006.01)
C07D 239/26	(2006.01)	
C07D 239/42	(2006.01)	
C07D 213/38	(2006.01)	
C07D 217/24	(2006.01)	
A61K 31/44	(2006.01)	
A61K 31/506	(2006.01)	
A61K 31/435	(2006.01)	
A61P 17/06	(2006.01)	
A61P 37/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2013** **PCT/EP2013/061330**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013** **WO13178816**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2013** **E 13726006 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019** **EP 2861575**

54 Título: **Heterociclos capaces de modular las respuestas de linfocitos T, y procedimientos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

01.06.2012 US 201261654385 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.10.2019

73 Titular/es:

NOGRA PHARMA LIMITED (100.0%)
33 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, IE

72 Inventor/es:

HOMMES, DAAN;
VERHAAR, AUKE;
VAN DEN BRINK, GIJS y
VITI, FRANCESCA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 726 109 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

Heterociclos capaces de modular las respuestas de linfocitos T, y procedimientos de uso de los mismos

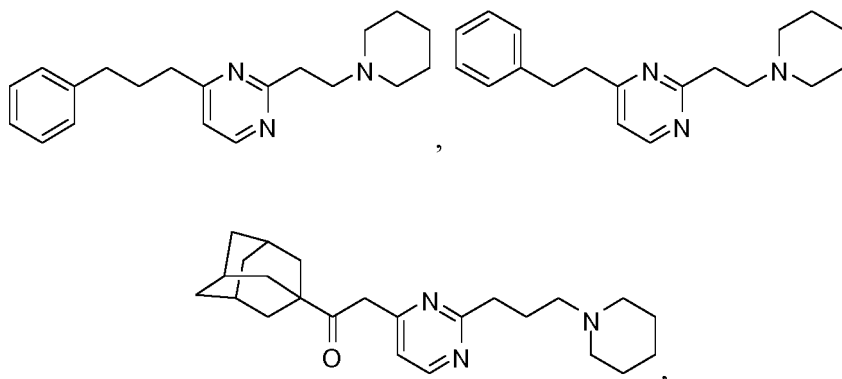
Antecedentes

- 5 Los linfocitos T (es decir, las células T) son un grupo de glóbulos blancos que tienen un papel fundamental en la inmunidad mediada por células. Los linfocitos T se activan mediante el receptor de linfocitos T (TCR), un receptor específico del tipo de célula. Cuando el TCR se estimula, otra proteína específica de linfocitos T, denominada proteína tirosina quinasa específica de linfocitos T (LCK), se recluta. Tras el reclutamiento de la LCK, se activa una cascada de señalización específica, que finalmente da como resultado la proliferación y producción de citoquinas (por ejemplo, agentes inmunomoduladores, tales como interleuquinas e interferones).
- 10 Existen dos subconjuntos principales de linfocitos T que se distinguen por la presencia de moléculas CD4 y CD8 en la superficie de las células. Los linfocitos T que expresan CD4 se consideran los principales productores de citoquinas. El subconjunto CD4 se puede subdividir adicionalmente en Th1 y Th2, y las citoquinas que producen se denominan como citoquinas de tipo Th1 y citoquinas de tipo Th2.
- 15 Las enfermedades inflamatorias inmunitarias crónicas, tales como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn son trastornos asociados con una respuesta de Th1. Las citoquinas Th1, tales como el interferón gamma, tienden a producir las respuestas proinflamatorias responsables de destruir los parásitos intracelulares y de perpetuar las respuestas autoinmunitarias. La respuesta implica el reclutamiento de linfocitos T activados que se infiltran en el tejido local produciendo daños en el mismo. Una respuesta inflamatoria excesiva puede llevar a un daño tisular descontrolado, por lo que tiene que existir un mecanismo que lo contrarreste.
- 20 Los glucocorticoides (GC) son hormonas esteroideas que actúan como potentes fármacos inmunosupresores, suprimiendo la inflamación en muchos niveles. Los GC pueden cruzar pasivamente la membrana celular y unirse a un receptor análogo, que a continuación se desplaza al interior del núcleo donde se une al ADN y regula genes específicos. Aunque se considera que este es el mecanismo de acción principal, el tratamiento con GC también produce efectos rápidos sobre las moléculas y rutas de señalización, por ejemplo, mediante la inhibición de la
- 25 señalización relacionada con TCR. El tratamiento con GC produce la perturbación de un complejo de proteínas, incluido el TCR, LCK y el receptor glucocorticoideo (GR) y, en consecuencia, la señalización posterior se inhibe y la proliferación se detiene. El tratamiento frecuentemente da como resultado efectos secundarios graves. Sin embargo, rutas alternativas de estimulación de linfocitos T, que producen la activación de rutas de señalización alternativas, también pueden producir una proliferación que no se inhiba mediante los GC.
- 30 El documento WO9845266 describe derivados de 3-aminopiridina para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y neoplásicas.
- El documento WO2012022408 describe la síntesis de derivados de 2-aminopiridina, donde se ha descrito que alguno de los cuales tiene efectos inhibidores en un ensayo de adhesión focal con quinasas.
- Existe una necesidad no satisfecha de nuevas terapias para tratar los trastornos inflamatorios inmunitarios.

Sumario

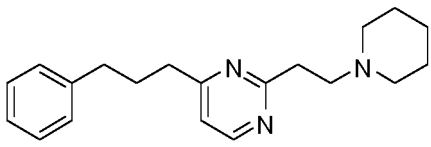
En un aspecto, la presente invención desvela compuestos heterocíclicos y composiciones farmacéuticas tal como se define en las reivindicaciones. También se desvelan compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio inmunitario tal como se define en las reivindicaciones.

La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste de:



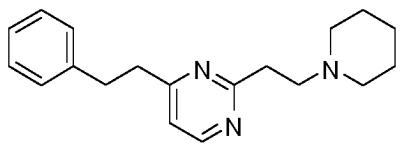
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto puede ser:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

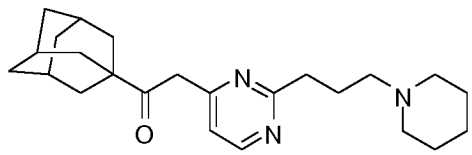
El compuesto puede ser:



5

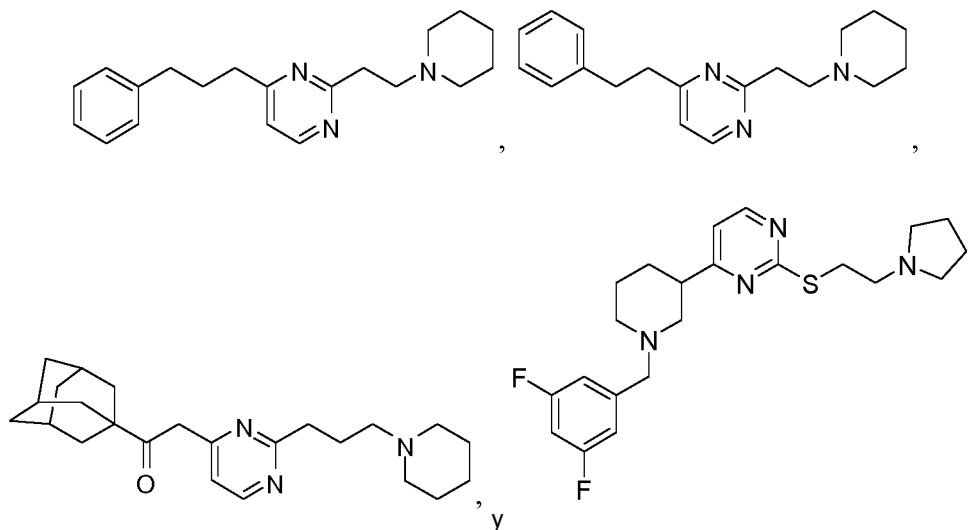
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto puede ser:



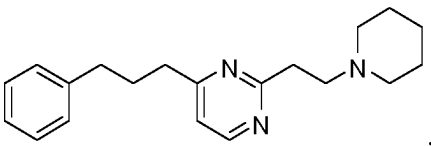
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



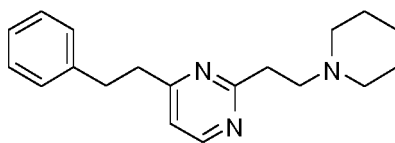
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 15 La composición farmacéutica puede comprender el compuesto:



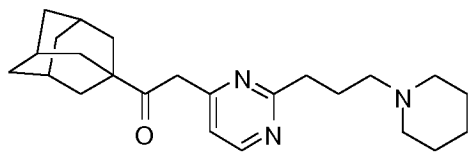
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La composición farmacéutica puede comprender el compuesto:



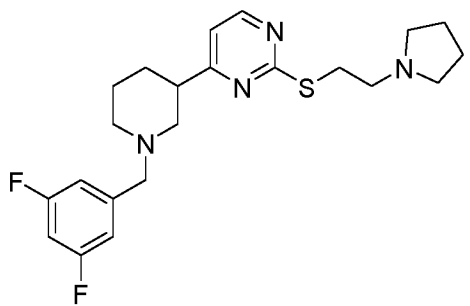
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La composición farmacéutica puede comprender el compuesto:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La composición farmacéutica puede comprender el compuesto:



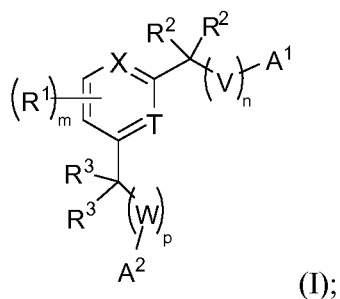
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio inmunitario.

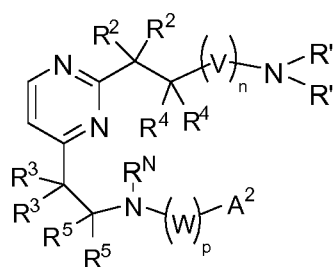
El trastorno inflamatorio inmunitario se puede seleccionar del grupo que consiste en enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, un trastorno reumático, psoriasis, y una alergia.

La alergia puede ser dermatitis de contacto o dermatitis atópica.

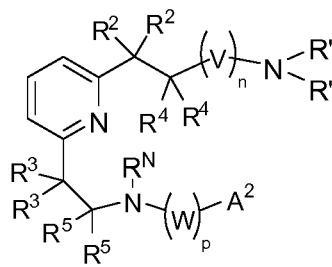
15 En el presente documento se desvelan compuestos considerados como moduladores del receptor de linfocitos T, y su uso tales como, por ejemplo, agentes medicinales. Por consiguiente, un aspecto de la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I:



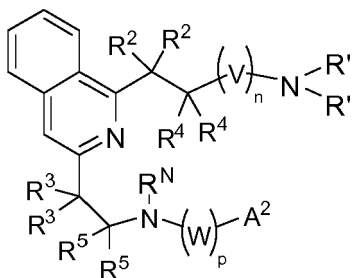
Fórmula IA, IB, IC, o ID:



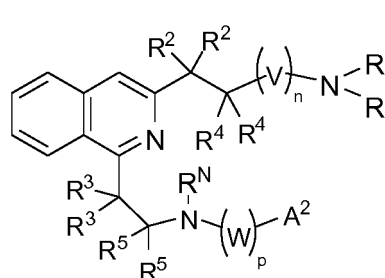
IA,



IB,

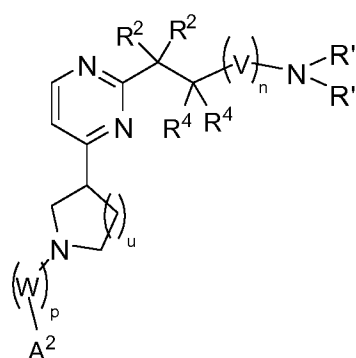


IC,

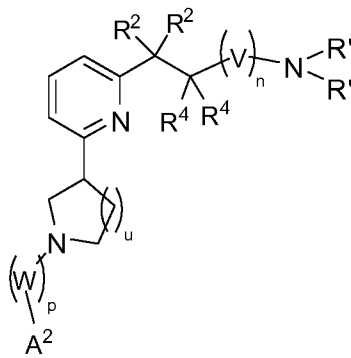


ID;

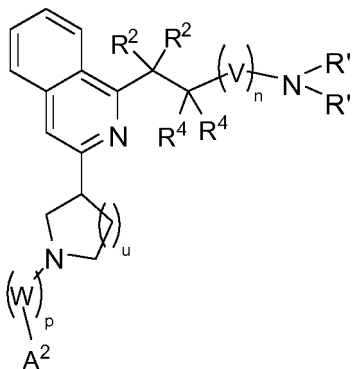
Fórmula IE, IF, IG, o IH:



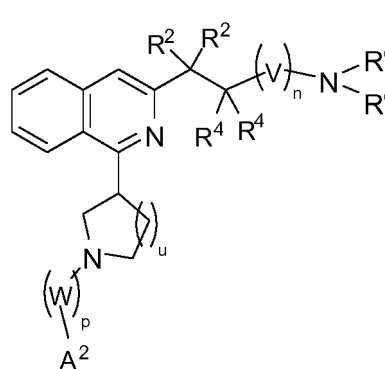
IE,



IF,



IG,



IH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables son como se han definido en la descripción detallada.

En el presente documento también se desvelan procedimientos para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en colitis, enfermedad de Crohn y cáncer, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto heterocíclico descrito en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1(A), (B) y (C) representan gráficamente el efecto de los compuestos desvelados sobre la proliferación de linfocitos T.

La **Figura 2(A)** representa gráficamente el efecto de los compuestos S3.1 y S3.4 sobre la transducción de la señal de los linfocitos T y **(B)** representa gráficamente el efecto de los compuestos S3.1 y S3.4 sobre la interacción entre la proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK) y su chaperona Hsp90.

5 La **Figura 3** representa gráficamente el efecto de los compuestos S3.1 y S3.4 sobre células de cáncer de cuello de útero HELA en un ensayo de viabilidad a MTS.

La **Figura 4(A)** y **4(B)** representan gráficamente el efecto de los compuestos S3.1 y S3.4 sobre la diferenciación de fibroblastos en adipocitos.

La **Figure 5(A)** y **(B)** representan gráficamente el efecto de los compuestos S3.1 y S3.4 sobre el espesor de las fibras musculares.

10 La **Figura 6** es un espectro de RMN del compuesto 3.4.

La **Figure 7** muestra el porcentaje de inhibición en un ensayo de proliferación de linfocitos para los compuestos desvelados.

La **Figura 8** es un espectro de RMN de los compuestos desvelados.

15 Las **Figuras 9A y 9B** representan gráficamente los resultados de un ensayo de competición/unión usando el compuesto 3.4 (A) y el compuesto 3.4 con dexametasona (Dex) e hidrocortisona (HC).

Descripción detallada

La divulgación se basa, en parte, en el descubrimiento de que algunos compuestos desvelados en el presente documento tienen la capacidad de modular la actividad de los receptores de linfocitos T.

20 Antes de una descripción adicional, algunos términos utilizados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones adjuntas, se recopilan en este momento. Estas definiciones deberán leerse teniendo en cuenta lo que queda de la divulgación y el experto en la materia debe comprenderlas. Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la técnica.

25 "Tratar" incluye cualquier efecto, por ejemplo, minimizar, reducir, modular o eliminar, dichos resultados en la mejora de la dolencia, enfermedad, trastorno y similares.

30 El término "alqueno" tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alqueno ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, un grupo lineal o ramificado de 2-6 o 3-4 átomos de carbono, denominado en el presente documento como alqueno C₂₋₆, y alqueno C₃₋₄, respectivamente. Los grupos alqueno ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, etc.

El término "alcoxi" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a un átomo de oxígeno (alquilo-O-). Los grupos alcoxi ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos alcoxi de 1-6 o 2-6 átomos de carbono, denominado en el presente documento como alcoxi C₁₋₆, y alcoxi C₂₋₆, respectivamente. Los grupos alcoxi ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, metoxi, etoxi, isopropoxi, etc.

35 El término "alcoxialquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a un átomo de oxígeno, unido a un segundo grupo alquilo lineal o ramificado (alquilo-O-alquilo-). Los grupos alcoxialquilo ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos alcoxialquilo donde cada uno de los grupos alquilo contiene independientemente 1-6 átomos de carbono, denominado en el presente documento como alcoxialquilo C₁₋₆. Los grupos alcoxialquilo ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, metoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxietilo, 2-metoxipropilo, etoximetilo, 2-isopropoxietilo etc.

40 El término "alcoxicarbonilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a un átomo de oxígeno, unido a un grupo carbonilo (alquilo-O-C(O)-). Los grupos alcoxicarbonilo ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos alcoxicarbonilo de 1-6 átomos de carbono, denominado en el presente documento como alcoxicarbonilo C₁₋₆. Los grupos alcoxicarbonilo ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, etc.

El término "alquenoiloxi" usado en el presente documento se refiere a un grupo alqueno lineal o ramificado unido a un átomo de oxígeno (alqueno-O-). Los grupos alquenoiloxi ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos con un grupo alqueno de 3-6 átomos de carbono, denominado en el presente documento como alquenoiloxi C₃₋₆. Los grupos "alquenoiloxi" ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, aliloxi, buteniloxi, etc.

50 El término "alquiniiloxi" usado en el presente documento se refiere a un grupo alquiniiloxi lineal o ramificado unido a un átomo de oxígeno (alquiniiloxi-O-). Los grupos alquiniiloxi ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos con un grupo alquiniiloxi de 3-6 átomos de carbono, denominado en el presente documento como alquiniiloxi C₃₋₆. Los

grupos alquiloxi ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, propinilo, butinilo, etc.

El término 'alquilo' tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, hidrocarburos lineales o ramificados de 1-6, 1-4, o 1-3 átomos de carbono, denominado en el presente documento como alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₃, respectivamente. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-2-butilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.

El término "alquilcarbonilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a un grupo carbonilo (alquil-C(O)-). Los grupos alquilcarbonilo ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos alquilcarbonilo de 1-6 átomos, denominado en el presente documento como grupos alquilcarbonilo C₁₋₆. Los grupos alquilcarbonilo ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, acetilo, propanoilo, isopropanoilo, butanoilo, etc.

El término "alquinilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos lineales o ramificados de 2-6 o 3-6 átomos de carbono, denominado en el presente documento como alquinilo C₂₋₆ y alquinilo C₃₋₆, respectivamente. Los grupos alquinilo ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, etc.

El término "carbonilo" tal como se usa en el presente documento se refiere al grupo -C(O)-.

El término "ciano" tal como se usa en el presente documento se refiere al grupo -CN.

El término "cicloalcoxi" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un átomo de oxígeno (cicloalquil-O-). Los grupos cicloalcoxi ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos cicloalcoxi de 3-6 átomos de carbono, denominado en el presente documento como grupos cicloalcoxi C₃₋₆. Los grupos cicloalcoxi ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclohexiloxi, etc.

Los términos "cicloalquilo" o un "grupo carbocíclico" tal como se usan en el presente documento se refieren a un grupo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado de, por ejemplo, 3-6, o 4-6 átomos de carbono, denominado en el presente documento como cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₄₋₆, respectivamente. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclobutilo o ciclopropilo.

Los términos "halo" o "halógeno" tal como se usan en el presente documento se refieren a F, Cl, Br, o I.

Los términos "heteroarilo" o "grupo heteroaromático" tal como se usan en el presente documento se refieren a un anillo monocíclico aromático de 5-6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando sea posible, dicho anillo de heteroarilo puede estar unido al radical adyacente mediante un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, aunque no de forma limitativa, furano, tiofeno, pirrol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, imidazol, pirazol, triazol, piridina o pirimidina, etc.

Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" son conocidos en la técnica, y se refieren a estructuras de anillo saturadas o parcialmente insaturadas de 4-7 miembros, donde las estructuras de anillo incluyen de uno a tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando sea posible, los anillos de heterociclilo pueden estar unido al radical adyacente mediante un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, aunque no de forma limitativa, pirrolidina, piperidina, morfina, tiomorfina, piperazina, oxetano, azetidina, tetrahidrofurano o dihidrofurano, etc.

El término "heterocicliloxi" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo heterociclilo unido a un átomo de oxígeno (heterociclilo-O-).

El término "heteroariloxi" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo heteroarilo unido a un átomo de oxígeno (heteroaril-O-).

Los términos "hidroxi" o "hidroxilo" tal como se usan en el presente documento se refieren al grupo -OH.

El término "oxo" tal como se usa en el presente documento se refiere al grupo =O.

"Farmacéutica o farmacológicamente aceptable" incluye entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas, u otras reacciones no deseadas cuando se administran a un animal o a un ser humano, según sea adecuado. Para la administración a seres humanos, las preparaciones deben cumplir los estándares de esterilidad, pirogenicidad, y seguridad general y pureza requeridos por la FDA Office of Biologics Standards.

La expresión "transportador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" tal como se usan en el presente documento se refieren a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. La utilización de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la materia. Las composiciones también pueden incluir otros principios activos que proporcionen funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o mejoradas.

La expresión "composición farmacéutica" tal como se usa en el presente documento se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto como se desvela en el presente documento junto con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables.

"Individuo", "paciente", o "sujeto" se utilizan indistintamente e incluyen cualquier animal, incluidos los mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, oveja, caballos, o primates, y seres humanos. En una realización, el paciente es un ser humano. Los compuestos que se contemplan en el presente documento se pueden administrar a un mamífero, tal como un ser humano, pero también se pueden administrar a otros mamíferos, tales como un animal que necesita tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, oveja, cerdos, cabras y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). El mamífero tratado según los procedimientos que se contemplan en el presente documento es, de forma deseable, un mamífero para el que se desea un tratamiento de la obesidad o pérdida de peso. "Modulación" incluye antagonismo (por ejemplo, inhibición), agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

En la presente memoria descriptiva, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto sujeto que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o animal (por ejemplo, mamífero o ser humano) que busca el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico. Los compuestos que se contemplan en el presente documento se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad o trastorno. Como alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad necesaria para conseguir un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, tal como una cantidad, que dé como resultado una pérdida de peso.

La expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" tal como se usa en el presente documento se refiere a las sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos usados en las composiciones. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que tienen características básicas pueden formar una amplia variedad de sales con varios ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son los que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluidas, aunque no de forma limitativa, malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, sales de 1,1'-metilenbis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que tienen características ácidas pueden formar sales de base con varios cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio y hierro. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que tienen un resto básico o ácido también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diferentes aminoácidos. Los compuestos de la divulgación pueden contener grupos tanto ácidos como básicos; por ejemplo, un grupo amino y un grupo de ácido carboxílico. En ese caso, el compuesto puede existir como una sal de adición de ácido, un ion híbrido, o una sal de base.

Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y, por tanto, existir como estereoisómeros. El término "estereoisómeros", cuando se utilizan en el presente documento, consisten en todos los enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos se pueden designar mediante los símbolos "(+)", "(-)", "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico, pero el experto en la materia reconocerá que una estructura puede denotar un centro quiral explícitamente. La presente divulgación abarca varios estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros se pueden designar con la nomenclatura "(±)", pero el experto en la materia reconocerá que una estructura puede denotar un centro quiral explícitamente.

Los enantiómeros y diastereómeros individuales de los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar de forma sintética a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido de procedimientos de resolución, algo bien conocido de los expertos en la materia. Este procedimientos de resolución se ejemplifican mediante (1) la unión de una mezcla de enantiómeros con un auxiliar quiral, la separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del compuesto auxiliar, (2) formación de la sal utilizando un agente de resolución ópticamente activo, (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas quirales de cromatografía líquida o (4) resolución cinética usando reactivos estereoselectivos tanto químicos como enzimáticos. Las mezclas racémicas también se pueden resolver en sus

enantiómeros componentes por procedimientos bien conocidos, tales como cromatografía quiral en fase líquida o por cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Las síntesis estereoselectivas, una reacción química o enzimática en la que un único reactivo forma una mezcla no igualitaria de estereoisómeros durante la creación de un nuevo estereocentro o durante la transformación de uno ya existente, son bien conocidas en la materia. Las síntesis estereoselectivas abarcan transformaciones tanto enantioselectivas como diastereoselectivas, y pueden implicar el uso de auxiliares quirales. Para consultar algunos ejemplos, véase Carreira y Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la divulgación abarque las formas tanto no solvatadas como solvatadas. En una realización, el compuesto es amorfo. En una realización, el compuesto es un polimorfo individual. En otra realización, el compuesto es una mezcla de polimorfos. En otra realización, el compuesto está en forma cristalina.

La divulgación también abarca compuestos marcados con isótopos de la divulgación que son idénticas a los citados en el presente documento, salvo por que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la divulgación puede tener uno o más átomos de H sustituidos por deuterio.

Algunos compuestos marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono-14, es decir, ^{14}C por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede dar como resultado algunas ventajas terapéuticas que son el resultado una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o una menor necesidad de dosificación) y, por tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados que se contemplan en el presente documento se pueden preparar de una forma general según procedimientos análogos a los desvelados en los ejemplos del presente documento sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado por un reactivo no isotópicamente marcado.

El término "profármaco" se refiere a los compuestos que se han transformado *in vivo* para producir un compuesto desvelado o una sal, hidrato o solvato del compuesto farmacéuticamente aceptable. La transformación se puede producir por varios mecanismos, tales como mediante esterasas, amidasas, fosfatasas, metabolismo oxidativo o reductivo) en varias ubicaciones (tales como en la luz intestinal o durante el tránsito por el intestino, sangre o el hígado). La transformación puede ser mediante, por ejemplo, hidrólisis química o ataque enzimático. Los profármacos son bien conocidos en la materia (por ejemplo, véase Rautio, Kumpulainen, y col., *Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 255). Por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como alquilo (C_{1-8}), alcanoiloximetilo (C_{2-12}), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcocarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcocarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcocarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-(C_{1-2})alquilaminoalquilo(C_{2-3}) (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoilalquilo (C_{1-2}), N,N-dialquil (C_{1-2})carbamoilalquilo (C_{1-2}) y piperidino-, pirrosilino - o morfolinoalquilo(C_{2-3}).

De forma similar, si un compuesto contiene un grupo funcional de alcohol, se puede formar un profármaco mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como alcanoiloximetilo (C_{1-6}), 1-(alcanoiloxi (C_{1-6}))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C_{1-6}))etil alcoxi (C_{1-6})carboniloximetilo, N-alcoxi (C_{1-6})carbonilaminometilo, succinoilo, alcanóilo (C_{1-6}), α -aminoalcanóilo (C_{1-4}), arilalco, y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{Oalquilo } (\text{C}_{1-6}))_2$ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

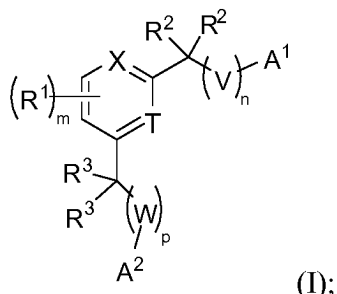
Si un compuesto contiene un grupo funcional de amina, se puede formar un profármaco, por ejemplo, por creación de una amida o carbamato, un derivado de N-aciloxialquilo, un derivado de (oxodioxolenil)metilo, una base de N-Mannich, imina o enamina. Además, una amina secundaria se puede escindir metabólicamente para generar una amina primaria bioactiva, o una amina terciaria se puede escindir metabólicamente para generar una amina primaria o secundaria metabólicamente activa. Para consultar algunos ejemplos, véase Simplicio, y col., *Molecules* 2008, 13, 519 y las referencias citadas en dicho documento.

Un derivado o profármaco puede tener una permeabilidad mejorada en un órgano diana. El profármaco tiene una permeabilidad mejorada si, después de la administración del profármaco o derivado del mismo a un organismo vivo, una mayor cantidad del compuesto alcanza el órgano diana, dando como resultado un nivel mayor de agente eficaz, en comparación con la administración del compuesto de base sin derivatización.

Adicionalmente, si una variable no está acompañada por una definición, entonces, la anterior definición de la variable predomina.

Ligandos del receptor de linfocitos T

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un compuesto heterocíclico de Fórmula I:



(I);

en la que

A¹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, heteroarilo, -NR'R', -U-cicloalquilo C₃₋₆, -U-heterociclilo, -U-fenilo, -U-naftilo, -U-heteroarilo, fenilalquilo, naftilalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilalquilo; en la que cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes, cada uno seleccionado de R^{A1};

A² se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -NR'R', -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -U-cicloalquilo C₃₋₆, -U-heterociclilo, -U-fenilo, -U-naftilo, -U-heteroarilo, fenilalquilo, naftilalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilalquilo; en la que cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, heteroarilo, y alquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes, cada uno seleccionado de R^{A2};

U se selecciona entre el grupo que consiste en -S-, -NR'-, -O', o alquilo C₁₋₆;

T se selecciona del grupo que consiste en CH, CR¹ o N;

X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, CR¹ o N;

V se selecciona, independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste en O, S, NR', y CR⁴R⁴;

W se selecciona, independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste en O, S, NR', y CR⁵R⁵;

R¹ se selecciona independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, amido, sulfonilo, sulfonamida, tiol, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)NR'R', -N(R')C(O)NR'R', -N(R')C(O)O-alquilo C₁₋₆, ciano, nitro, alcoxi, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, heteroarilo y fenilo; o dos sustituyentes R¹ se pueden tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo alifático o heterocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 4-6 miembros;

R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, amido, sulfonilo, sulfonamida, tiol, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, alcoxi, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, y heteroarilo; o dos sustituyentes R², dos sustituyentes R³, dos sustituyentes R⁴ o dos sustituyentes R⁵ se pueden tomar conjuntamente para formar un oxo, imino o sulfanilideno;

o dos sustituyentes R², dos sustituyentes R³, dos sustituyentes R⁴, o dos sustituyentes R⁵ se pueden tomar junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftilo, o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monocíclico de 4-6 miembros o bicíclico de 10-12 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

o un sustituyente R² y un sustituyente R⁴ o un sustituyente R³ y un sustituyente R⁵ se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftilo, o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monocíclico de 4-6 miembros o bicíclico de 10-12 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

R^{A1} se selecciona independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, amido, sulfonilo, sulfonamida, tiol, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, alcoxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)NR'R', -N(R')C(O)NR'R', -N(R')C(O)O-alquilo C₁₋₆, oxo,

cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, heteroarilo y fenilo;

R^{A2} se selecciona independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, amido, sulfonilo, sulfonamida, tiol, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, alcoxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)NR'R', -N(R')C(O)NR'R', -N(R')C(O)O-alquilo C₁₋₆, oxo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, heteroarilo y fenilo;

R' se selecciona independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes, cada uno seleccionado de R^{A2};

o dos R' se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monocíclico de 4-7 miembros o bicíclico de 10-15 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

o un sustituyente R' y un sustituyente R², R³, R⁴ o R⁵ se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monociclo de 4-6 miembros o bicíclico de 10-12 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4;

p se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4;

m se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, o 2; o

sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos.

X y T pueden ser N. X puede ser CR' y T puede ser N.

A¹ se puede seleccionar del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, heteroarilo, y -NR'R'.

A² se puede seleccionar del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y naftilo.

V puede ser V CH₂.

W se puede seleccionar independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste en O, S, NR', CH₂ y C(O).

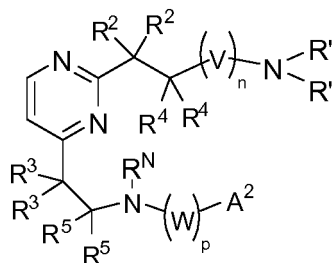
p se puede seleccionar del grupo que consiste en 1 y 2; y en el que al menos un W es NR'.

Un sustituyente R³ y el sustituyente R' de W se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monociclo de 4-6 miembros o bicíclico de 10-12 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S.

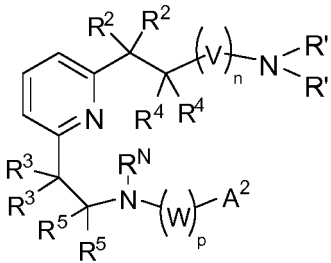
R² y R³ pueden ser hidrógeno.

n se puede seleccionar del grupo que consiste en 1 y 2.

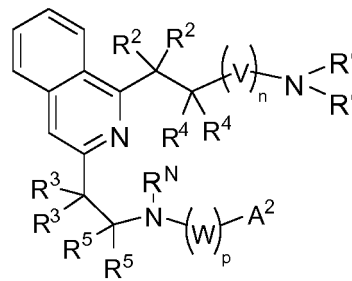
En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un compuesto heterocíclico de Fórmula IA, IB, IC o ID:



IA,

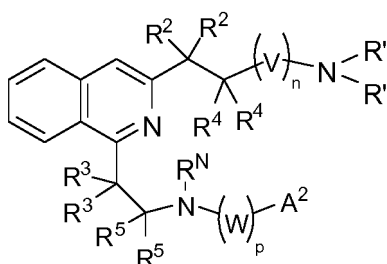


IB,



IC,

o



ID;

en la que

A² se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -NR'R', -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -U-cicloalquilo C₃₋₆, -U-heterociclilo, -U-fenilo, -U-naftilo, -U-heteroarilo, fenilalquilo, naftilalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilalquilo; en la que cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, heteroarilo, y alquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes, cada uno seleccionado de R^{A2};

U se selecciona entre el grupo que consiste en -S-, -NR'-, -O-, o alquilo C₁₋₆;

V es CR⁴R⁴;

W es CR⁵R⁵;

R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, amido, sulfonilo, sulfonamida, tiol, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, alcoxi, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, y heteroarilo;

o dos sustituyentes R², dos sustituyentes R³, dos sustituyentes R⁴ o dos sustituyentes R⁵ se pueden tomar conjuntamente para formar un oxo, imino o sulfanilideno;

o dos sustituyentes R², dos sustituyentes R³, dos sustituyentes R⁴, o dos sustituyentes R⁵ se pueden tomar junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo, fenilo, naftilo, o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monocíclico de 4-6 miembros o bicíclico de 10-12 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

o un sustituyente R² y un sustituyente R⁴ o un sustituyente R³ y un sustituyente R⁵ se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo, fenilo, naftilo, o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monocíclico de 4-6 miembros o bicíclico de 10-12 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

R^{A2} se selecciona independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, amido, sulfonilo, sulfonamida, tiol, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, alcoxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)NR'R', -N(R')C(O)NR'R', -N(R')C(O)O-alquilo C₁₋₆, oxo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, heteroarilo y fenilo;

R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes, cada uno seleccionado de R^{A2};

o R^N se puede tomar junto con un sustituyente R³ o un sustituyente R⁵ y los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monociclo de 4-6 miembros o bicíclico de 10-12 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

R' se selecciona independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes, cada uno seleccionado de R^{A2};

o dos sustituyentes R' se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monocíclico de 4-7 miembros o bicíclico de 10-15 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

o un sustituyente R' y un sustituyente R⁴ se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monociclo de 4-7 miembros o bicíclico de 10-15 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

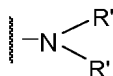
n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4;

p se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4; o

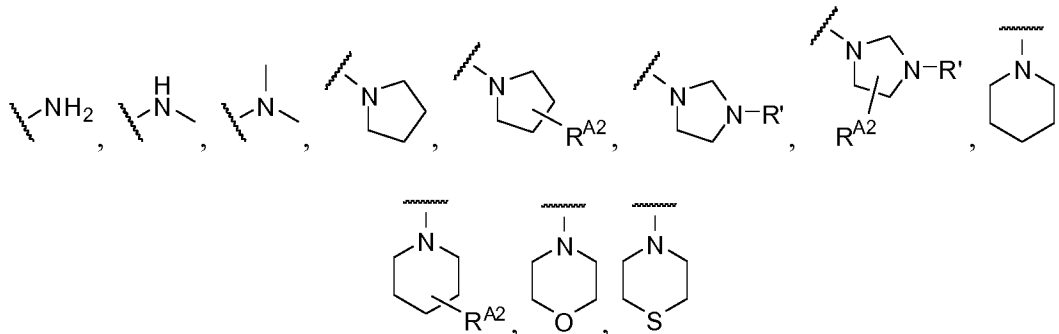
sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos.

V puede ser V CH₂.

n se puede seleccionar del grupo que consiste en 0 y 1.



se puede seleccionar del grupo que consiste en:



o cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

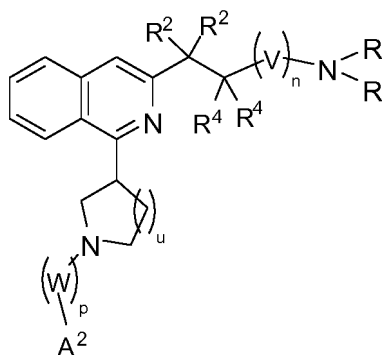
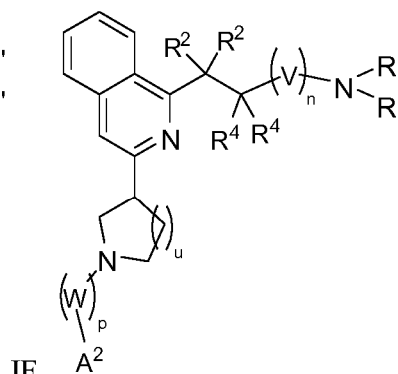
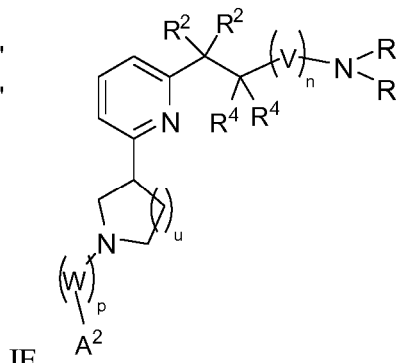
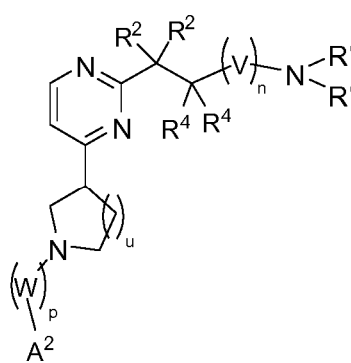
A² se puede seleccionar del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y naftilo.

W puede ser CH₂.

10 p se puede seleccionar del grupo que consiste en 0 y 1.

Un sustituyente R³ y el sustituyente R^N se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monociclo de 4-6 miembros o bicíclico de 10-12 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un compuesto heterocíclico de Fórmula IE, IF, IG o IH:



IH;

en la que

A² se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -NR'R', -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -U-cicloalquilo C₃₋₆, -U-heterociclilo, -U-fenilo, -U-naftilo, -U-heteroarilo, fenilalquilo, naftilalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilalquilo; en la que cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, naftilo, heteroarilo, y alquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes, cada uno seleccionado de R^{A2};

U se selecciona entre el grupo que consiste en -S-, -NR'-, -O-, o alquilo C₁₋₆;

V es CR⁴R⁴;

W es CR⁵R⁵;

R², R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, amido, sulfonilo, sulfonamida, tiol, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, alcoxi, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, y heteroarilo; o dos sustituyentes R², dos sustituyentes R⁴ o dos sustituyentes R⁵ se pueden tomar conjuntamente para formar un oxo, imino o sulfanilideno;

o dos sustituyentes R², dos sustituyentes R⁴, o dos sustituyentes R⁵ se pueden tomar junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo, fenilo, naftilo, o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monocíclico de 4-6 miembros o bicíclico de 10-12 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

o un sustituyente R² y un sustituyente R⁴ se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo, fenilo, naftilo, o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monocíclico de 4-6 miembros o bicíclico de 10-12 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

R^{A2} se selecciona independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, amido, sulfonilo, sulfonamida, tiol, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, alcoxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)NR'R', -N(R')C(O)NR'R', -N(R')C(O)O-alquilo C₁₋₆, oxo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, heteroarilo y fenilo;

R' se selecciona independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes, cada uno seleccionado de R^{A2};

o dos sustituyentes R' se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monocíclico de 4-7 miembros o bicíclico de 10-15 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

o un sustituyente R' y un sustituyente R⁴ se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monociclo de 4-7 miembros o bicíclico de 10-15 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4;

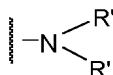
p se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4;

u se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, o 3; o

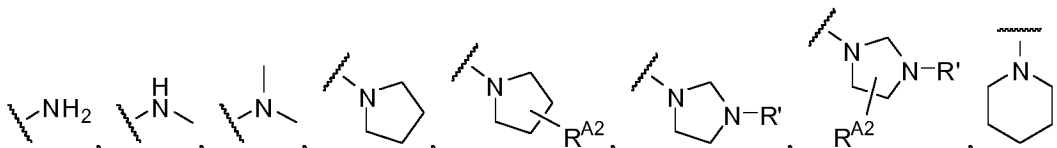
sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos.

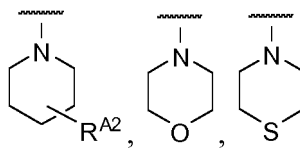
V puede ser V CH₂.

n se puede seleccionar del grupo que consiste en 0 y 1.



se puede seleccionar del grupo que consiste en:





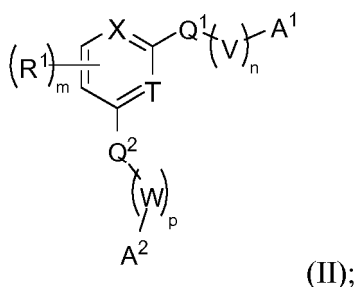
o cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

A² se puede seleccionar del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y naftilo.

W puede ser CH₂.

5 p se puede seleccionar del grupo que consiste en 0 y 1.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un compuesto heterocíclico de Fórmula II:



en la que

10 A¹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, heteroarilo, -NR'R', -U-cicloalquilo C₃₋₆, -U-heterociclilo, -U-fenilo, -U-naftilo, -U-heteroarilo, fenilalquilo, naftilalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilalquilo; en la que cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes, cada uno seleccionado de R^{A1};

15 A² se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -NR'R', -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -U-cicloalquilo C₃₋₆, -U-heterociclilo, -U-fenilo, -U-naftilo, -U-heteroarilo, fenilalquilo, naftilalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilalquilo; en la que cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, heteroarilo, y alquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes, cada uno seleccionado de R^{A2};

U se selecciona entre el grupo que consiste en -S-, -NR'-, -O-, o alquilo C₁₋₆;

T se selecciona del grupo que consiste en CH, CR¹ o N;

20 X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, CR¹ o N;

Q¹ se selecciona independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste en O, S, NR', y CR²R²;

Q² se selecciona independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste en O, S, NR', y CR³R³;

25 V se selecciona, independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste en O, S, NR', y CR⁴R⁴;

W se selecciona, independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste en O, S, NR', y CR⁵R⁵;

30 R¹ se selecciona independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, amido, sulfonilo, sulfonamida, tiol, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)NR'R', -N(R')C(O)NR'R', -N(R')C(O)O-alquilo C₁₋₆, ciano, nitro, alcoxi, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, heteroarilo y fenilo; o dos sustituyentes R¹ se pueden tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo alifático o heterocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 4-6 miembros;

35 R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, amido, sulfonilo, sulfonamida, tiol, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, alcoxi, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, fenilo, naftilo, y heteroarilo;

o dos sustituyentes R², dos sustituyentes R³, dos sustituyentes R⁴ o dos sustituyentes R⁵ se pueden tomar conjuntamente para formar un oxo, imino o sulfanilideno;

o dos sustituyentes R², dos sustituyentes R³, dos sustituyentes R⁴, o dos sustituyentes R⁵ se pueden tomar junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftilo, o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monocíclico de 4-6 miembros o bicíclico de 10-12 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

o un sustituyente R² y un sustituyente R⁴ o un sustituyente R³ y un sustituyente R⁵ se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftilo, o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monocíclico de 4-6 miembros o bicíclico de 10-12 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

R^{A1} se selecciona independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, amido, sulfonilo, sulfonamida, tiol, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, alcoxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)NR'R', -N(R')C(O)NR'R', -N(R')C(O)O-alquilo C₁₋₆, oxo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, heteroarilo y fenilo;

R^{A2} se selecciona independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, amido, sulfonilo, sulfonamida, tiol, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, ciano, nitro, alcoxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)NR'R', -N(R')C(O)NR'R', -N(R')C(O)O-alquilo C₁₋₆, oxo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, heteroarilo y fenilo;

R' se selecciona independientemente, cada vez que está presente, del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes, cada uno seleccionado de R^{A2}; o dos R' se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monocíclico de 4-7 miembros o bicíclico de 10-15 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

o un sustituyente R' y un sustituyente R², R³, R⁴ o R⁵ se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado monociclo de 4-6 miembros o bicíclico de 10-12 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4;

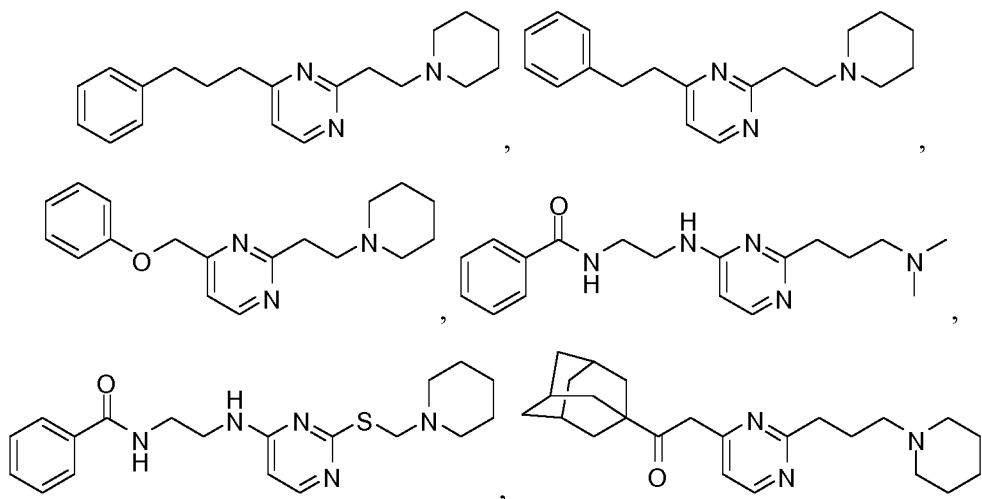
p se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4;

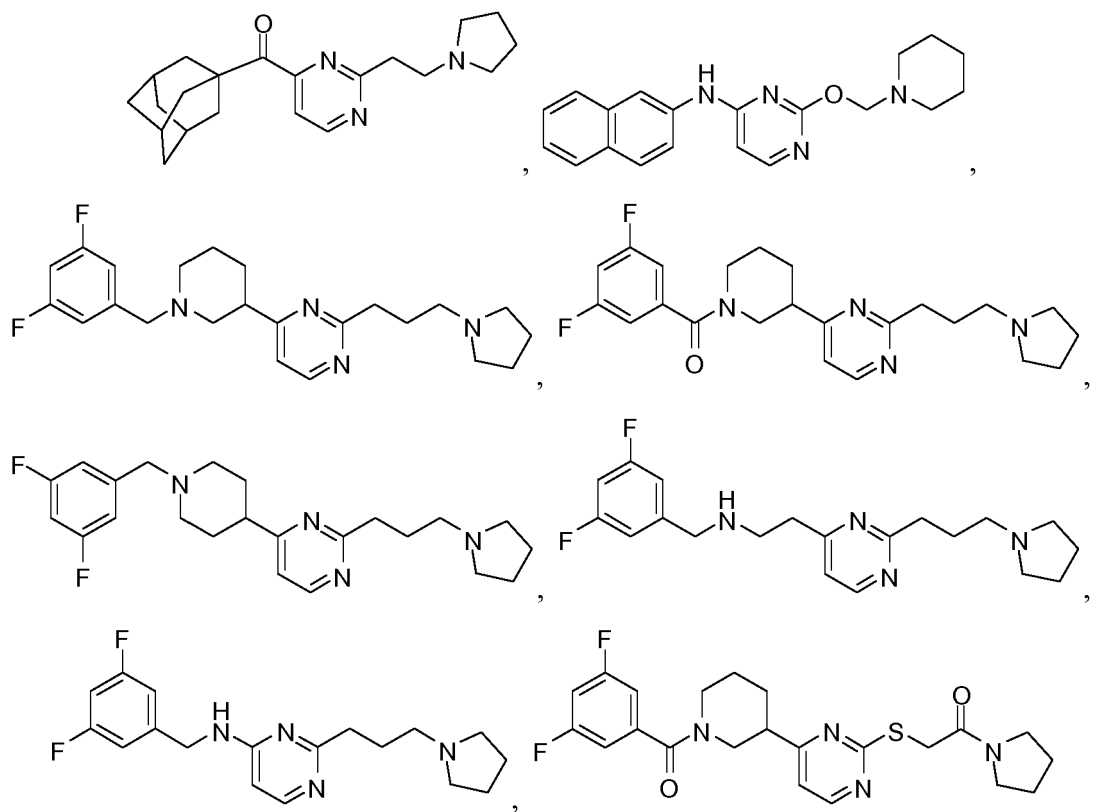
m se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, o 2; o

sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos.

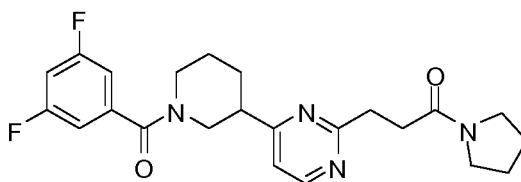
A¹ y A² se pueden seleccionar independientemente entre el grupo que consiste de O-cicloalquilo C₃₋₆, -NR'-cicloalquilo C₃₋₆, -S-cicloalquilo C₃₋₆, -O-heterociclilo, -NR'-heterociclilo, -S-heterociclilo, -O-fenilo, -O-naftilo, -NR'-fenilo, -NR'-naftilo, -S-fenilo, -S-naftilo, -O-heteroarilo, -NR'-heteroarilo, y -S-heteroarilo.

En un aspecto adicional de la divulgación, se proporciona un compuesto heterocíclico, en el que el compuesto heterocíclico se selecciona del grupo que consiste en:



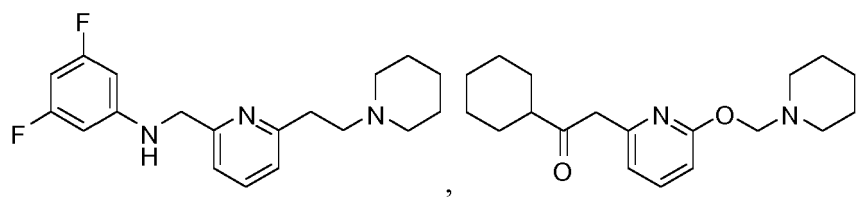


5 y



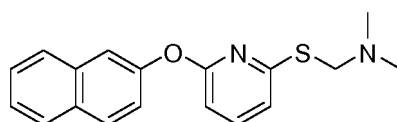
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un compuesto heterocíclico, en el que el compuesto heterocíclico se selecciona del grupo que consiste en:



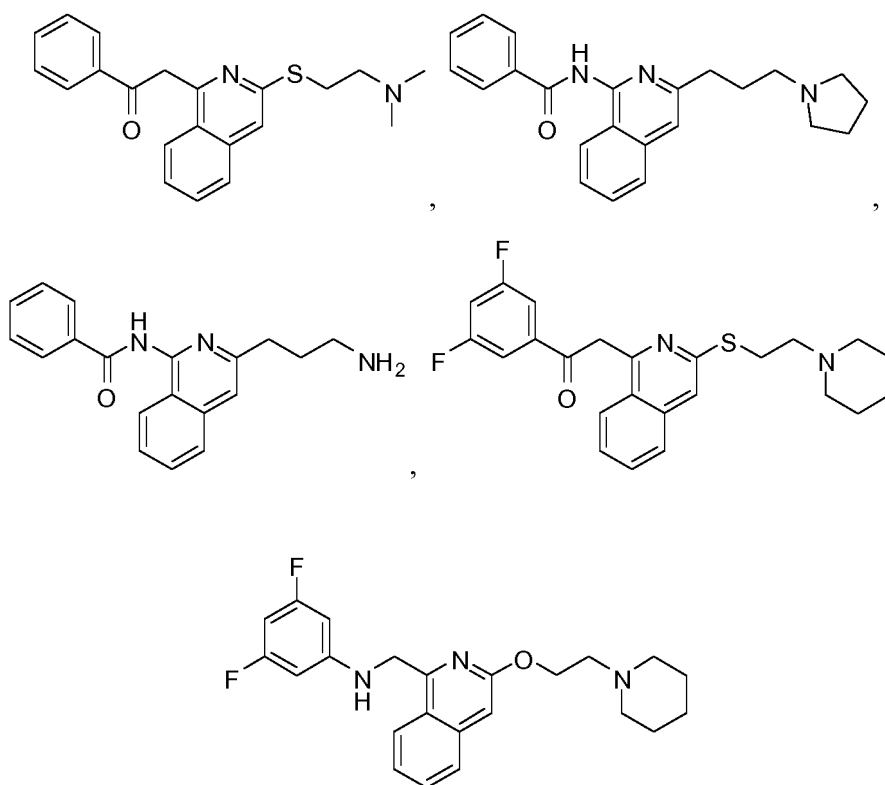
10

y



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 En un aspecto de la divulgación, se proporciona un compuesto heterocíclico, en el que el compuesto heterocíclico se selecciona del grupo que consiste en:



y

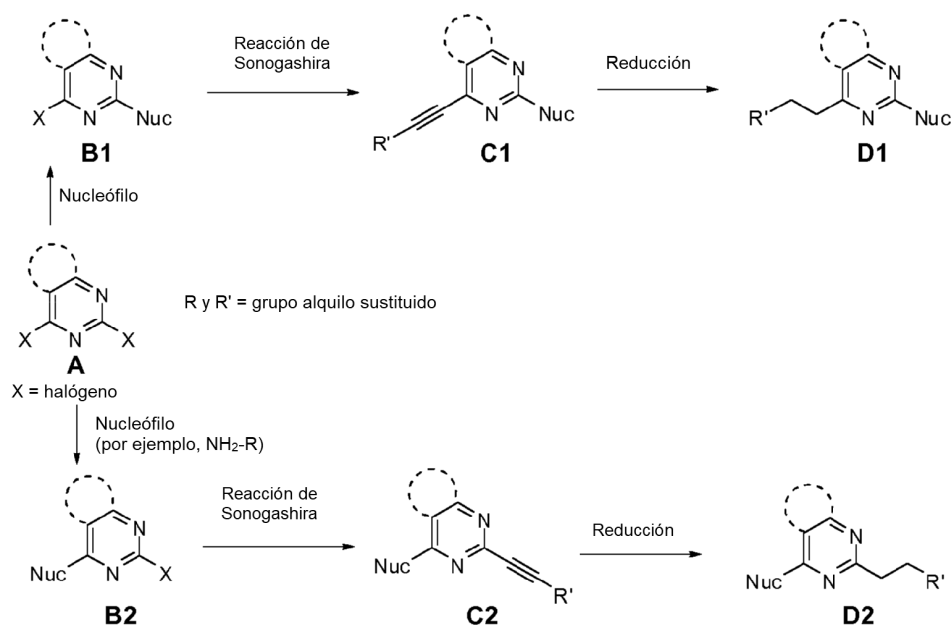
5 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los procedimientos para preparar los compuestos descritos en el presente documento se proporcionan a continuación. En las reacciones que se describen a continuación, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos (tales como los grupos hidroxilo, amino, tio o carboxilo) para evitar su participación indeseada en las reacciones. La incorporación de dichos grupos, y los procedimientos necesarios para introducirlos y eliminarlos son conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, véase Green, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 10 2ª Ed. (1999)). La etapa de desprotección puede ser la etapa final de la síntesis, de forma que la eliminación de los grupos protectores proporciona los compuestos de Fórmula I, tal como se desvela en el presente documento. Los materiales de partida utilizados en los siguientes esquemas se pueden adquirir o preparar por los procedimientos descritos en la bibliografía química, o con adaptaciones de los mismos, usando procedimientos conocidos de los expertos en la materia. El orden en el que se realizan las etapas puede variar dependiendo de los grupos 15 introducidos y de los reactivos utilizados, pero será evidente para los expertos en la materia.

En los ejemplos se describen múltiples procedimientos para preparar los compuestos descritos en el presente documento. Otros procedimientos sintéticos para preparar diferentes compuestos descritos en el presente documento se proporcionan mediante los siguientes esquemas. Los esquemas se proporcionan con el fin de ilustrar la invención, pero no para limitar el ámbito de la invención. Los materiales de partida mostrados en los esquemas se 20 pueden obtener de fuentes comerciales o se pueden preparar basándose en los procedimientos descritos en la bibliografía.

La ruta sintética del Esquema 1 ilustra un procedimiento general para preparar derivados de pirimidina, incluidos los derivados bicíclicos. El procedimiento implica unir los sustituyentes deseados al núcleo de la pirimidina. El grupo nucleófilo deseado se puede instalar en cualquiera de la posición 2 o la posición 4 del núcleo de la pirimidina haciendo reaccionar la dihalopirimidina **A** con el nucleófilo adecuado para proporcionar uno de **B1** o **B2**. La reactividad dependerá tanto del nucleófilo como de los halógenos de **A**, que proporcionan la oportunidad de conseguir **B1** o **B2**. El grupo alquino se puede introducir por reacción de **B1** o **B2** con el alquino adecuado, usando condiciones de reacción de Sonogashira. El producto Sonogashira **C1*** o **C2** se puede reducir para proporcionar el producto final **D1** o **D2**. 25 30

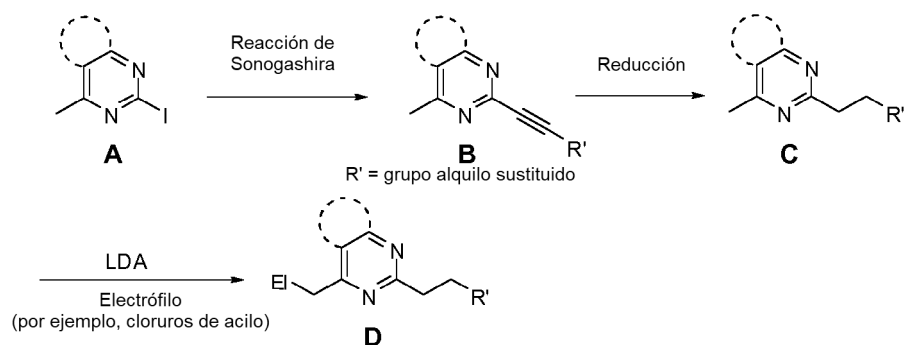
ESQUEMA 1



El Esquema 2 proporciona un procedimiento ilustrativo adicional para preparar derivados de pirimidina, incluidos los derivados bicíclicos. Análogamente al Esquema 1, el procedimiento implica unir los sustituyentes deseados al núcleo de la pirimidina. El grupo alquino se puede introducir por reacción de **A** con el alquino adecuado, usando condiciones de reacción de Sonogashira. El producto Sonogashira

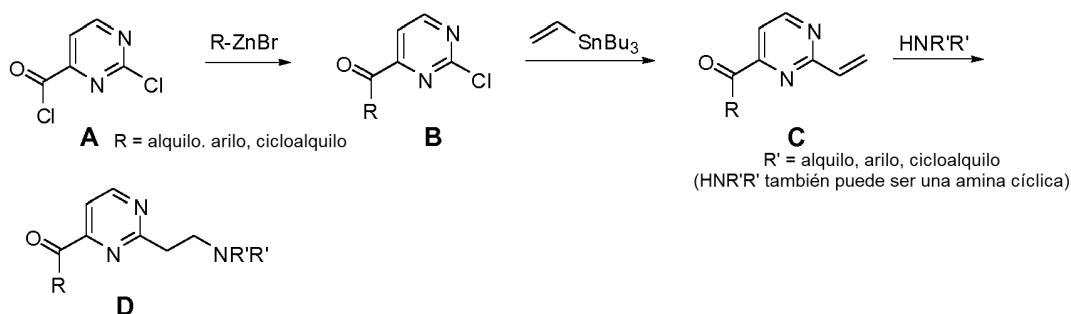
B, se puede reducir para proporcionar la alquilpirimidina **C**. La desprotonación de **C** con LDA y la reacción con el electrófilo adecuado (por ejemplo, cloruros de acilo) da como resultado la pirimidina disustituida final **D**.

ESQUEMA 2



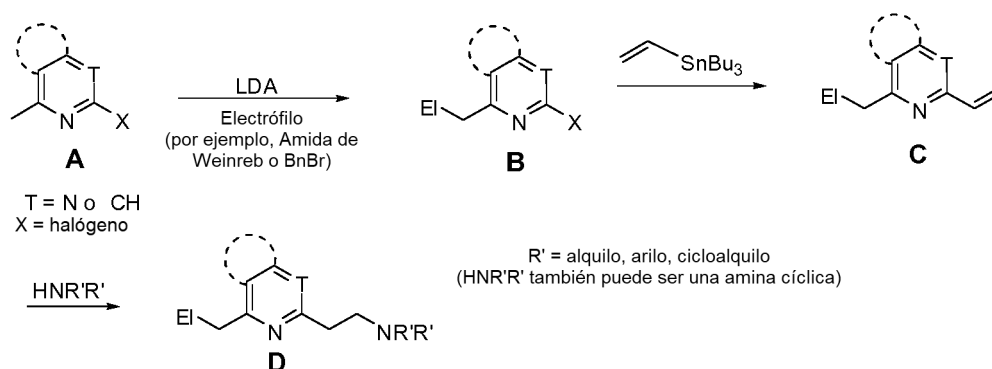
El Esquema 3 proporciona un procedimiento sintético ilustrativo más detallado para preparar derivados de pirimidina que tengan varios grupos funcionales (por ejemplo, grupos alquilamino o acilo) en la posición C2 y C4 del anillo de pirimidina. El grupo acilo se puede introducir haciendo reaccionar el cloruro de ácido **A** con el sustrato de bromuro de cinc adecuado. El producto de alqueno **C** se puede proporcionar usando la reacción de Stille. La reacción del alqueno **C** con el grupo amino deseado da como resultado la pirimidina disustituida final **D**.

ESQUEMA 3



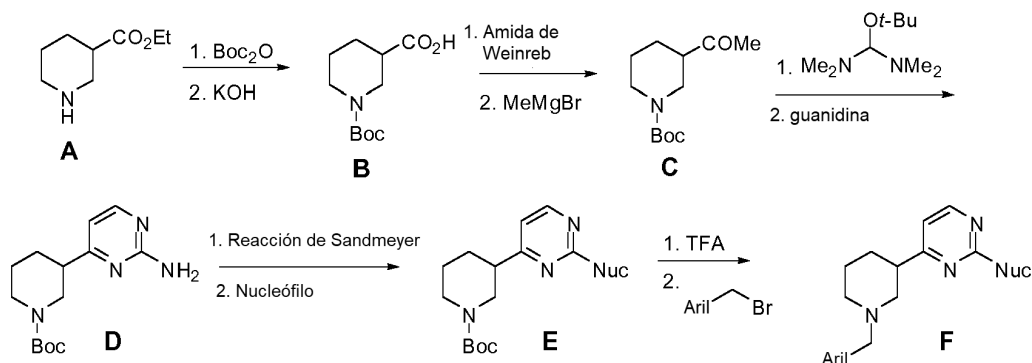
El Esquema 4 proporciona un enfoque alternativo para fabricar pirimidina o derivados de pirimidina, incluidos los derivados bicíclicos, que tienen varios grupos funcionales. La desprotonación de **A** con LDA y la reacción con el electrófilo adecuado (por ejemplo, amida de Weinreb o bencilamida) da como resultado la pirimidina sustituida con alquilo **B**. El producto de alqueno **C** se puede proporcionar usando la reacción de Stille. La reacción del alqueno **C** con el grupo amino deseado da como resultado el heterociclo disustituida final **D**.

ESQUEMA 4



El Esquema 3 proporciona un procedimiento sintético ilustrativo más detallado para preparar derivados de pirimidina que tengan varios grupos funcionales (por ejemplo, grupos amino cíclicos) en la posición C4 del anillo de pirimidina. El ácido **B** se puede proporcionar mediante la reacción entre la amina cíclica **A** con dicarbonato de di-*tert*-butilo seguido de saponificación. La condensación con N-metil-N-metoxiamina seguida por la reacción con bromuro de metilmagnesio puede proporcionar la cetona **C**. El intermedio de piridina **D** se puede introducir por reacción de **C** con reactivo de Bredereck seguido por reacción con guanidina. Se puede utilizar la reacción de Sandmeyer para proporcionar el cloroderivado del compuesto intermedio de pirimidina **D**. El nucleófilo deseado se puede introducir mediante la reacción del cloroderivado de **D** con el nucleófilo adecuado para obtener **E**. La amina cíclica se puede sustituir con el grupo arilo adecuado, seguido por desprotección del grupo boc, para dar la pirimidina disustituida final **F**.

ESQUEMA 5



Procedimientos

Un aspecto de la divulgación proporciona procedimientos para modular la actividad de los receptores de linfocitos T, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado a un paciente que lo necesita. El compuesto utilizado en uno o más de los procedimientos anteriores puede ser uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II. La capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para modular o inhibir los receptores de linfocitos T se pueden evaluar según procedimientos conocidos en la materia y/o descritos en el presente documento. Otro aspecto de la divulgación proporciona procedimientos para tratar una enfermedad asociada con la expresión o la actividad del receptor de linfocitos T, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, tal como un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, a un paciente que lo necesita.

Un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado entre el grupo de trastornos inflamatorios inmunitarios crónicos, por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, trastornos reumáticos, psoriasis, y alergias, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, a un paciente que lo necesita, se desvela en el presente documento.

Se proporcionan procedimientos para tratar enfermedades gastrointestinales, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, a un paciente que lo necesita. Los procedimientos considerados incluyen, por ejemplo, procedimientos para tratar enfermedades inflamatorias del intestino, por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis indeterminada; y diverticulitis.

También se proporcionan en el presente documento procedimientos para tratar trastornos endocrinos, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, a un paciente que lo necesita. Por ejemplo; hiperplasia congénita de las glándulas suprarrenales; hipercalcemia asociadas con el cáncer; y tiroiditis no supurativa, están entre las que se proporcionan.

Se proporcionan procedimientos para tratar trastornos reumáticos, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, a un paciente que lo necesita. Por ejemplo, los procedimientos considerados incluyen procedimientos para tratar la artritis psoriásica; artritis reumatoide, incluida la artritis reumatoide juvenil; espondilitis anquilosante; bursitis aguda y subaguda; tenosinovitis aguda no específica; artritis gotosa aguda; artrosis postraumática; sinovitis de artrosis; y epicondilitis. Por ejemplo, el tratamiento puede comprender una terapia auxiliar para su administración a corto plazo, cuando el paciente que lo necesita tiene un episodio agudo o una reagudización. En otro ejemplo, los procedimientos seleccionados, por ejemplo, los procedimientos para tratar la artritis reumatoide, pueden requerir una terapia de mantenimiento a dosis baja.

Se proporcionan en el presente documento procedimientos para tratar enfermedades colagenosas, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, a un paciente que lo necesita. Los procedimientos considerados incluyen, por ejemplo, procedimientos para tratar el lupus eritematoso sistémico; dermatomiositis sistémica (por ejemplo, polimiositis); y carditis reumática aguda. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar como terapia de mantenimiento y/o cuando el paciente que lo necesita tiene un episodio agudo o una reagudización.

También se proporcionan en el presente documento procedimientos para tratar enfermedades dermatológicas, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, a un paciente que lo necesita. Los procedimientos considerados incluyen, por ejemplo, procedimientos para tratar el pénfigo; dermatitis ampollosa herpetiforme; eritema multiforme, por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson; dermatitis exfoliativa; micosis fungoide; psoriasis; y dermatitis seborreica.

Se proporcionan procedimientos para tratar dolencias alérgicas, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, a un paciente que lo necesita. Los procedimientos considerados incluyen, por ejemplo, procedimientos para tratar la rinitis alérgica estacional o perenne; asma bronquial; dermatitis de contacto; dermatitis atópica; enfermedad del suero; y reacciones de hipersensibilidad a fármacos. Por ejemplo, estos procedimientos incluyen el control de dolencias alérgicas graves o incapacitantes que son difíciles de controlar con el tratamiento convencional.

Se proporcionan en el presente documento procedimientos para tratar enfermedades oftálmicas, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, a un paciente que lo necesita. Los procedimientos considerados incluyen, por ejemplo, procedimientos para tratar procesos alérgicos o inflamatorios agudos y crónicos

que implican el ojo y/o sus tejidos circundantes tales como: úlceras alérgicas en los márgenes de la córnea; herpes zóster oftálmico; inflamación del segmento anterior; uveítis, escleritis, episcleritis y coroiditis; oftalmia del simpático; conjuntivitis alérgica; queratitis; coriorretinitis; neuritis óptica; iritis e iridociclitis.

5 Se proporcionan procedimientos para tratar enfermedades respiratorias, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, a un paciente que lo necesita. Los procedimientos considerados incluyen, por ejemplo, procedimientos para tratar sarcoidosis sintomática; síndrome de Loeffler; beriliosis; tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, por ejemplo, en el que el tratamiento puede comprender la administración concurrente de un compuesto desvelado y una quimioterapia adecuada contra la tuberculosis; y neumonitis por aspiración.

10 También se proporcionan en el presente documento procedimientos para tratar enfermedades hematológicas, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, a un paciente que lo necesita. Por ejemplo, los procedimientos considerados incluyen procedimientos para tratar la púrpura trombocitopénica idiopática; trombocitopenia secundaria; anemia hemolítica adquirida (autoinmunitaria); eritroblastopenia (anemia de glóbulos rojos); y anemia hipoplásica congénita (eritroidea).

15 Se proporcionan en el presente documento procedimientos para tratar enfermedades neoplásicas, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, a un paciente que lo necesita. Los procedimientos considerados incluyen, por ejemplo, procedimientos para tratar la leucemia y el linfoma, incluido un procedimiento para tratar la leucemia aguda en niños.

20 También se proporcionan en el presente documento procedimientos para tratar enfermedades edematosas, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, a un paciente que lo necesita. Los procedimientos considerados incluyen, por ejemplo, procedimientos para inducir diuresis o remisión de proteinuria en el síndrome nefrótico, sin uremia, de tipo idiopático o el debido a lupus eritematoso.

25 Se proporcionan en el presente documento procedimientos para tratar enfermedades y/o trastornos del sistema nervioso, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, a un paciente que lo necesita. Los procedimientos considerados incluyen, por ejemplo, procedimientos para tratar la esclerosis múltiple.

30 También se proporcionan en el presente documento procedimientos para tratar la meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, usado de forma concurrente con una quimioterapia adecuada contra la tuberculosis, a un paciente que lo necesita; y procedimientos para tratar la triquinosis con implicación neurológica o miocárdica, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico desvelado, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, IA, IB, EI, ID, IE, IF, IG, IH, o II, a un paciente que lo necesita.

35 En algunos aspectos de la divulgación, se proporcionan aquí compuestos que se unen y/o modulan el receptor glucocorticoideo. Por ejemplo, en el presente documento se proporciona un procedimiento para identificar un modulador del receptor glucocorticoideo, que comprende: proporcionar células linfocíticas aisladas de sangre periférica; poner en contacto las células con fitohemaglutinina para preparar células estimuladas; y poner en contacto un modulador del receptor glucocorticoideo con las células estimuladas; y medir la actividad del modulador del receptor glucocorticoideo propuesto para identificar la actividad de modulación.

Composiciones farmacéuticas y administración

45 La divulgación proporciona composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos anteriormente descritos, formulados junto con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables (aditivos) y/o diluyentes. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular especialmente para su administración en forma sólida o líquida, incluida la adaptada para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, maceraciones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, los previstos para administración bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para su aplicación en la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural tales como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, en forma de crema, pomada, o un parche o pulverización de liberación controlada aplicado a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, en forma de pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; o (8) por vía nasal; u otras formulaciones a utilizar como aerosoles y/o nebulizadores.

55 En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden administrar por vía oral. Sin embargo, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía parenteral, mediante pulverización para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito

implantado. La administración no parenteral considerada incluye la administración oral, bucal, transdérmica (por ejemplo, mediante un parche dérmico), tópica, inhalación, o la administración sublingual, o, por ejemplo, la administración ocular, pulmonar, nasal, rectal o vaginal. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas consideradas se pueden administrar por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

- 5 Las formas inyectables estériles de las composiciones farmacéuticas pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la materia, usando agentes de dispersión o humectantes adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes adecuados que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión.

- 15 A tal fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus glicéridos derivados, son útiles en la preparación de inyectables, ya que se trata de aceites naturales farmacéuticamente aceptables tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden contener también un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluidas emulsiones y suspensiones. Se usan también otros tensioactivos, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad, que se usan comúnmente en la fabricación de formas sólidas, líquidas u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse también para los fines de la formulación.

- 20 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, aunque no de forma limitativa, formas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos, que se pueden preparar usando cualquier proceso adecuado conocido en la materia. Por ejemplo, un compuesto desvelado se puede mezclar con materiales entéricos y comprimirse para formar comprimidos. En el caso de comprimidos para uso oral, los transportadores comúnmente utilizados incluyen celulosa microcristalina, lactosa y almidón de maíz. Se añaden también normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio.

Como alternativa, las formulaciones de la divulgación se pueden incorporar a comprimidos masticables, comprimidos triturables, comprimidos que se disuelven rápidamente dentro de la boca, o colutorio.

- 30 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral, u otra, incluyen, aunque no de forma limitativa, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del uno o más principios activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua y otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol de isopropilo, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones oculares, orales, u otras composiciones de administración sistémica también pueden incluir adyuvantes tales como agentes mojantes, y agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir algunos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

- 40 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también pueden administrarse mediante aerosol o inhalación nasal. Dichas composiciones farmacéuticas se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en suero salino, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

- 45 Por ejemplo, para administración pulmonar (por ejemplo, intrabronquial), los compuestos desvelados se pueden formular con excipientes convencionales para preparar una composición inhalable en la forma de un polvo fino o líquido atomizable. Para la administración ocular, los compuestos desvelados se pueden formular con excipientes convencionales, por ejemplo, en forma de colirios o de un implante ocular. Entre los excipientes útiles en los colirios se encuentran los agentes que aumentan la viscosidad o gelificantes, para minimizar las pérdidas por formación de lágrimas con una mejora de la retención en el ojo.

- 50 Si se desea la administración tópica o transdérmica, esto se puede realizar usando cualquier procedimiento normalmente conocido del experto en la materia. Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de una composición farmacéutica inventiva incluye, aunque no de forma limitativa, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhaladores o parches. El principio activo se premezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que se pueda requerir. Por ejemplo, las vías de administración cutáneas se consiguen mediante gotas acuosas, una niebla, una emulsión, o una crema.

Los parches transdérmicos pueden tener la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de los principios activos al organismo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar ya sea proporcionando una membrana de control de la velocidad o bien dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las composiciones para administración rectal o vaginal pueden ser supositorios, que se pueden preparar mezclando un compuesto desvelado con excipientes o transportadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el uno o más principios activos. Como alternativa, las formulaciones consideradas se pueden administrar por liberación desde la luz de un endoscopio una vez que el endoscopio se ha introducido en el recto de un sujeto.

La cantidad de del compuesto desvelado que se pueden combinar con el los materiales transportadores para producir una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración particular. Debe entenderse también que los regímenes de dosificación y tratamiento específicos para cualquier paciente concreto dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la tasa de excreción, combinación del fármaco, y el criterio del médico a cargo del tratamiento y la gravedad de la enfermedad concreta que se está tratando. A pesar de su variedad, tener en cuenta estos factores para seleccionar un régimen de tratamiento o dosificación adecuando no necesitará más que una experimentación rutinaria.

Agentes adicionales, es decir, agentes diferentes a los compuestos desvelados, contemplados en el presente documento, se pueden administrar por separado de los agentes terapéuticos de la divulgación, como parte de un régimen multidosis. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación monodosis, mezclados con los agentes terapéuticos de la divulgación en una única formulación farmacéutica. Si se administran como parte de un régimen multidosis, los dos principios activos pueden administrarse de forma simultánea, secuencial o separados entre sí por un periodo de tiempo. La cantidad de ambos agentes terapéuticos, es decir, un compuesto desvelado, de la divulgación y el agente terapéutico adicional que se pueden combinar con los materiales transportadores para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración particular, así como de la naturaleza del agente terapéutico de la divulgación y del agente terapéutico adicional.

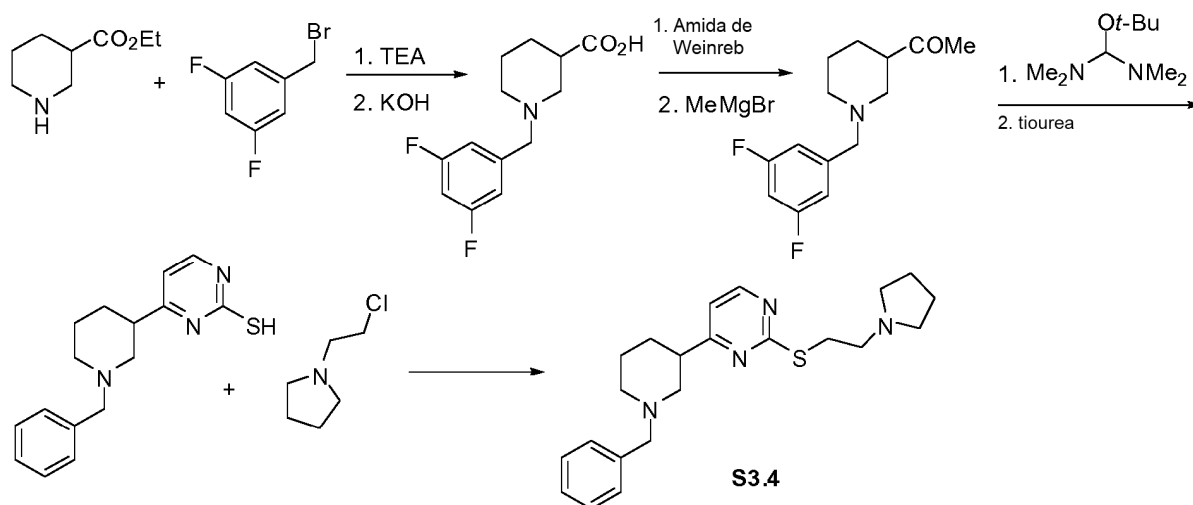
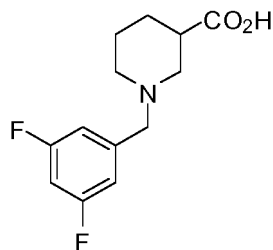
Los procedimientos considerados pueden incluir la administración de una composición que comprende un compuesto desvelado, por ejemplo, horariamente, dos veces horariamente, cada tres a cuatro horas, diaria, dos veces al día, 1, 2, 3 o 4 veces a la semana, cada tres a cuatro días, cada semana, o una vez cada dos semanas dependiendo de la semivida y de la velocidad de aclaramiento de la composición o inhibidor en particular.

Otro aspecto proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos desvelados, formulados junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, como parte de un tratamiento de combinación.

El tratamiento se puede continuar durante un periodo corto o prolongado, según se desee. Las composiciones pueden administrarse en un régimen de, por ejemplo, de una a cuatro o más veces al día. Un periodo de tratamiento adecuado puede ser, por ejemplo, al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente dos semanas, al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente seis meses, al menos aproximadamente 1 año, o indefinidamente. Por ejemplo, el periodo de tratamiento puede ser de al menos aproximadamente un mes, o al menos aproximadamente seis meses, o al menos aproximadamente un año, o indefinidamente cuando se trata un trastorno metabólico.

Ejemplos

La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Se proporcionan los ejemplos solo con fines ilustrativos y no se deben interpretar como una limitación del ámbito o contenido de la divulgación en forma alguna.

Ejemplo 1: Síntesis de 4-(1-bencilpiperidin-3-il)-2-(2-(pyrrolidin-1-il)etil)tiopirimidina (S3.4)**Etapas 1: Éster etílico del ácido 1-(3,5-difluorobencil)-piperidina-3-carboxílico (Intermedio 1)**

- 5 A una solución enfriada (10-15 °C) de etil nipecotato de etilo (20 g, 0,13 mol) en acetato de etilo (150 g) se añadió 1-bromometil-3,5-difluorobenceno (28,4 g, 0,14 mol). La mezcla se agitó a 10-15 °C durante 15 minutos y se añadió trietilamina (14,5 g, 0,14) mientras que la temperatura de reacción se mantenía a 10-25 °C (adición exotérmica). La suspensión resultante de color blanco se agitó a temperatura ambiente (20-25 °C) durante 16 h.

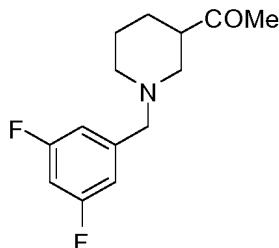
- 10 Después de que la reacción se hubiera completado según el análisis TLC, se añadió agua (40 g) y la mezcla bifásica se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se recuperó y se vertió en otro matraz de fondo redondo, y el pH se ajustó a 7,5-7,8 por adición de NH₄OH al 30 % (aproximadamente 160 g). La capa orgánica se recuperó y el disolvente se eliminó mediante destilación (vacío; T_{máx}: 45 °C) para dar el sustrato *N*-sustituido en forma de un aceite de color marrón (35,1 g, 95 %).

pureza determinada mediante HPLC (206 nm): 91,51 %

- 15 CL-EM/ [MH]⁺ encontrado: 284,1, en concordancia con el compuesto deseado.

- 20 A una solución del sustrato *N*-sustituido (33,4 g, 0,12 mol) en MeOH (200 g) y agua (50 g) se añadió NaOH al 30 % (32 g, 0,24 mol). La mezcla resultante se agitó 35-40 °C hasta que la reacción se hubo completado la según el análisis TLC (aproximadamente 1 h). Los disolventes se eliminaron mediante destilación al vacío (T_{máx}: 40 °C) para dar un residuo sólido. Se añadió agua (84 g) y la mezcla se agitó a 30-35 °C hasta que se formó una solución transparente. A la solución se añadió HCl al 32 % (44 g, 0,38 mol), dejando aumentar la temperatura hasta 40 °C. La mezcla se agitó a 35-40 °C hasta que el sólido comenzó a precipitar, en cuyo momento, la agitación continuó a 20-25 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a 0-5 °C, se agitó, se filtró y se lavó con agua (30 g). El polvo de color blanco resultante húmedo (57 g) se secó en un horno de vacío a 55-60 °C durante la noche. El Intermedio 1 se recuperó en forma de un polvo de color blanco (30,7 g, 88 %).

- 25 CL-EM/ [MH]⁺ encontrado: 256,1, en concordancia con el compuesto deseado.

Etapla 2: 1-[1-(3,5-Difluoro-bencil)-piperidin-3-il]-etanona (Intermedio 2)

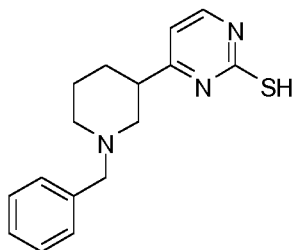
A una suspensión del Intermedio 1 (30 g, 0,1 mol) en DCM (300 g) se añadió una cantidad catalítica de DMF (3 g), y la mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo (35-42 °C). Se añadió cloruro de tionilo (18,4 g, 0,16 mol) y la mezcla se agitó hasta que se completó la conversión al cloruro de acilo, según el análisis por TLC (aproximadamente 1,5 h). Los disolventes se eliminaron mediante destilación al vacío (T_{máx}: 50 °C) para dar un aceite bruto, que se disolvió en DCM (50 g) y se volvió a destilar al vacío.

Al residuo en bruto resultante en DCM (270 g) se añadió N-metoxi-N-metilamina HCl (11,7 g, 0,12 mol) y trietilamina (33,4 g, 0,33 mol). La suspensión obtenida se agitó a 20-25 °C durante 17 h. La mezcla se diluyó con DCM (150 g); se añadió agua (80 g) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó dos veces con NaHCO₃ al 5 % (80 g x 2) y se destiló para dar un residuo oleoso. Se añadió agua (60 g) al residuo oleoso y la mezcla resultante se agitó a 30-40 °C hasta que se formó una solución transparente. A la solución se añadió HCl al 32 % (41,4 g, 0,36 mol), dando como resultado la precipitación de un sólido de color blanco. La suspensión se agitó a 35-40 °C durante 1 h, después a 20-25 °C durante 1 h y se enfrió a 0-5 °C y se filtró. El sólido se lavó con agua (50 g), y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche. El sustrato ácido se recuperó en forma de un polvo de color blanco (21,8 g, 63,2 %).

CL-EM/ [MH]⁺ encontrado: 299,1, en concordancia con el compuesto deseado.

El sustrato ácido (20,8 g, 0,062 mol) se suspendió en DCM (140 g) y se añadió agua (30 g), seguido por NaOH al 30 % (16,5 g, 0,12 mol). La mezcla se agitó a 20-30 °C hasta que el sólido suspendido se disolvió completamente. La capa orgánica se recuperó, se lavó con agua (30 g), NaCl al 20 % (30 g) y finalmente se destiló al vacío (T_{máx} 45 °C) para dar un residuo oleoso de color marrón (base libre). El sustrato de base libre se disolvió en THF (40 g) bajo una corriente de N₂ y se enfrió a 15-20 °C. Una solución de MeMgBr (12 % en THF, 100 g, 0,1 mol) se añadió lentamente, manteniendo la temperatura a 15-25 °C (adición exotérmica). La mezcla turbia de color blanco resultante se agitó a 20-25 °C hasta que la conversión fue completa según el análisis TLC (aproximadamente 1 h). La reacción se enfrió a 10-15 °C y se añadió lentamente agua manteniendo 10-25 °C (adición exotérmica). Después de agitar, se añadió acetato de etilo (100 g), y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 g) y se evaporó al vacío (T_{máx}: 46 °C) para dar el Intermedio 2 en forma de un aceite de color naranja transparente (17,5 g, recuperación cuantitativa).

CL-EM/ [MH]⁺ encontrado: 254,1, en concordancia con el compuesto deseado.

Etapla 3: 4-[1-(3,5-Difluoro-bencil)-piperidin-3-il]-pirimidina-2-tiol (Intermedio 3)

A una solución del Intermedio 2 (16,5 g, 0,065 mol) en DMF (33 g) se añadió DMF-DMA (15,5 g, 0,13 mol). La disolución resultante transparente se agitó a temperatura de reflujo intensa (baño de aceite T: 140 °C, solución T: 115-120 °C). La agitación y el calentamiento continuaron durante aproximadamente 1,5 y a continuación la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche (16 h). Los disolventes se eliminaron mediante destilación al vacío (T_{máx}: 100 °C), y el aceite de color oscuro resultante se disolvió en tolueno (80 g), se lavó con agua (40 g), salmuera (20 g) y se evaporó al vacío (T_{máx}: 70 °C). El residuo resultante se disolvió en DMF (20 g), y se añadió DMF-DMA (15,5 g, 0,13 mol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 10 h. Después de otra adición de DMF-DMA (5 g, 0,042 mol), la mezcla se calentó durante 4 h más (conversión completa según TLC).

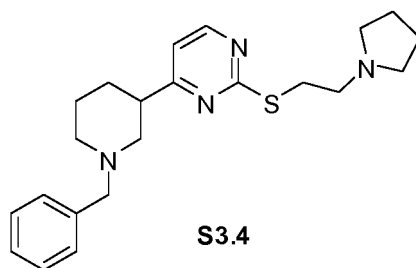
La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua tolueno (100 g), se lavó con agua (50 g) y salmuera (30 g x 2). La capa orgánica recuperada se evaporó mediante destilación al vacío (T_{máx}: 80 °C) para dar el sustrato α,β-insaturado en forma de un aceite de color oscuro, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM/ [MH]⁺ encontrado: 309,1, en concordancia con el compuesto deseado.

A una solución calentada a 30-35 °C de sustrato α,β -insaturado (0,065 mol) en EtOH absoluto (50 g) se añadió EtONa (5,3 g, 0,078 mol), seguido de tiourea (5,4 g, 0,072 mol). La mezcla resultante de color rojo oscuro se agitó a 65-70 °C hasta que el análisis mediante TLC mostró la conversión completa (4 h). El disolvente se eliminó mediante destilación al vacío (T_{máx}: 50 °C) para dar un residuo oleoso en bruto, que se disolvió sucesivamente en acetona (30 g) a 35-40 °C. Se añadió HCl al 32 % (5 g, 0,13 mol) y la solución se agitó a 35-40 °C durante 15 min, después se enfrió a 20-25 °C durante 30 min. Como no se observó precipitación, los disolventes se eliminaron mediante destilación al vacío (T_{máx}: 50 °C) para proporcionar un residuo. Se añadió agua (40 g), y la mezcla resultante se agitó a 20-25 °C durante 15 min, después se enfrió a 5-10 °C y se agitó hasta que se produjo la precipitación. El sólido se filtró a 5-10 °C y se lavó con agua enfriada (10 g; 5-10 °C) y acetona enfriada (10 g; 5-10 °C). El polvo húmedo recuperado (11 g) se secó en un horno de vacío a 50 °C durante la noche para dar el Intermedio 3 en forma de un polvo de color amarillo (9 g, 39 %).

CL-EM/ [MH]⁺ encontrado: 322,1, en concordancia con el compuesto deseado.

Etapas 4: 4-(1-bencilpiperidin-3-il)-2-(2-(pirrolidin-1-yl)etiltio)pirimidina (S3.4)



A una suspensión del Intermedio 3 (8,5 g, 0,024 mol) en EtOH (40 g) y THF (5 g) se añadió Na₂CO₃ (7,9 g, 0,074 mol) seguido por clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina (4,3 g, 0,025 mol). La mezcla resultante se agitó a 55-60 °C durante 1,5 h (reacción completa según TLC). La reacción se concentró mediante destilación al vacío a 50 °C, después se enfrió a 20-25 °C y se diluyó con acetato de etilo (60 g). El agua se añadió, y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 g) y salmuera (10 g) y después se evaporó a presión reducida (T_{máx}: 50 °C) para dar un residuo oleoso (11 g). Este aceite se disolvió en acetona (30 g) a 45-50 °C, después se añadió HCl al 32 % (8,4 g, 0,073 mol). Los disolventes se evaporaron al vacío a 70 °C, proporcionando un aceite de color rojo oscuro. Se añadió acetona (40 g) y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo hasta que se produjo la precipitación. La suspensión resultante se enfrió sucesivamente a 20-25 °C y se agitó durante 1 h, después se enfrió a 8-13 °C y se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró con succión, y el sólido se lavó con acetona enfriada (10 g; 5-10 °C). El polvo de color amarillo húmedo recuperado (7,8 g) se dividió en dos partes: 0,8 g se secaron en un horno ventilado a 70 °C durante 16 h, proporcionando la sal de clorhidrato del compuesto del compuesto (0,5 g), que se guardó para evaluación analítica.

pureza determinada mediante HPLC (206 nm): 99,40 %.

CL-EM/ [MH]⁺ encontrado: 419,1, en concordancia con el compuesto deseado.

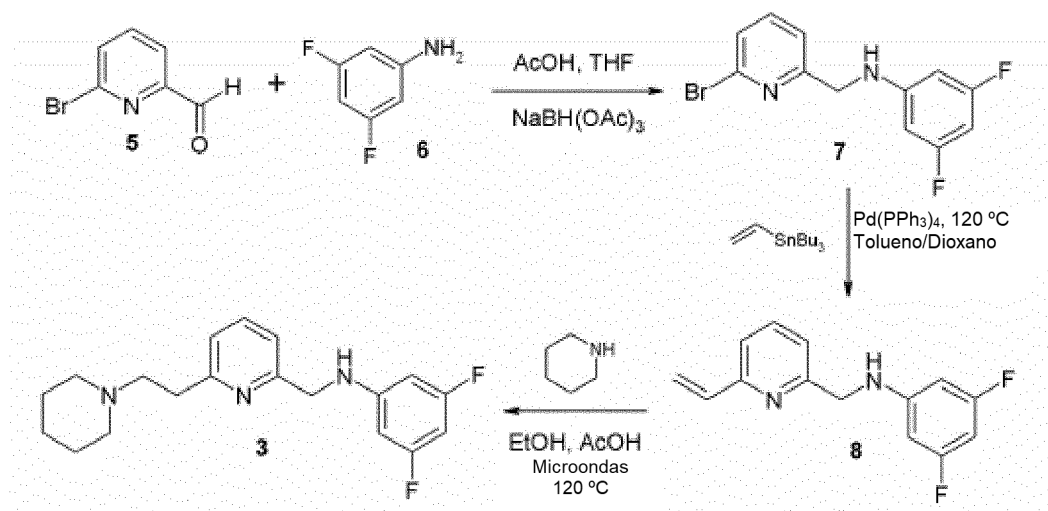
La parte restante de la sal de clorhidrato (aproximadamente 7 g) se suspendió en DCM (70 g) y se neutralizó por adición de NH₄OH al 30 % (10 g, 0,043 mol). Tras agitar a 20-25 °C, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se evaporó a presión reducida a 50 °C para dar un aceite de color marrón, que se concentró adicionalmente al vacío durante una noche. El aceite se disolvió en acetato de etilo (40 g) y se evaporó a presión reducida a 55-60 °C. El aceite de color marrón resultante se secó adicionalmente a presión reducida a 55-60 °C durante 5 h y finalmente a 20-25 °C durante la noche. El compuesto del título **S3.4** se proporcionó como un aceite de color marrón (5,1 g, 47 %).

pureza determinada mediante HPLC (206 nm): 99,01 %

CL-EM/ [MH]⁺ encontrado: 419,1, en concordancia con el compuesto deseado.

Ejemplo 2:

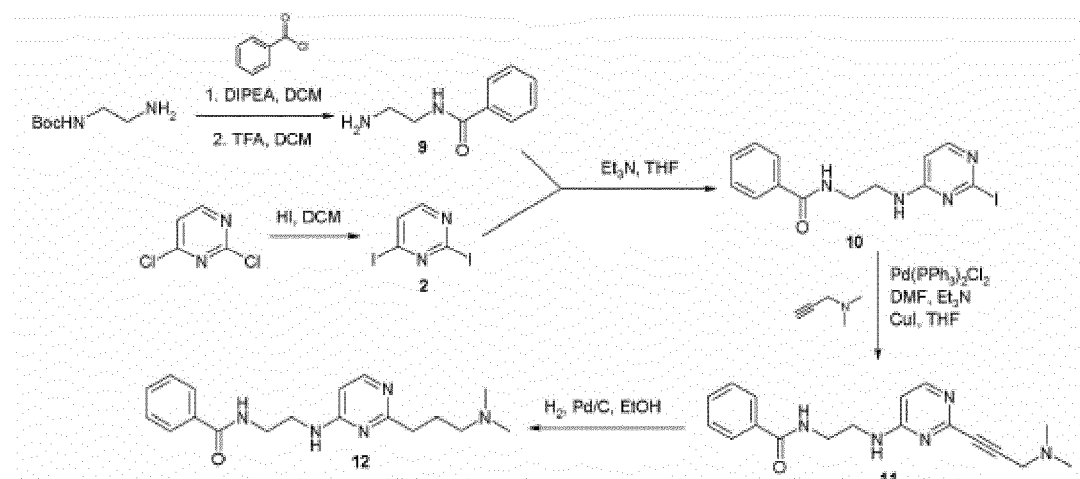
El compuesto se preparó usando el siguiente esquema:



Se realizó una aminación reductora (partiendo del aldehído 5) comercialmente disponible) con un rendimiento del 49 %. La reacción de Stille permitió la formación del compuesto 8. Esto fue seguido por la adición de piperidina en condiciones de microondas para dar como resultado el producto final con buen rendimiento.

5 Ejemplo 3:

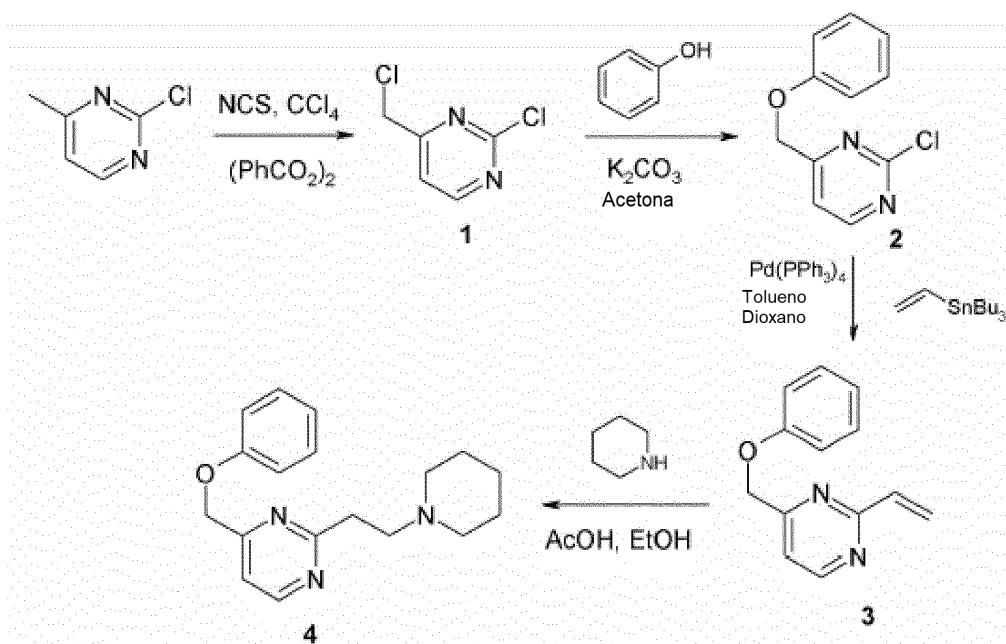
El compuesto se preparó de la siguiente forma:



La cadena secundaria se preparó en un primer enfoque antes de introducir el núcleo de pirimidina. El compuesto 9 se preparó en un proceso en dos etapas a partir del material de partida fácilmente obtenibles. Una reacción SNAr proporcionó la introducción en la posición 4 (compuesto 10) y 2. Estos dos compuestos se separaron sobre gel de sílice. A continuación se realizó una reacción de Sonogashira para dar 11 con buen rendimiento. La hidrogenación final produjo el producto deseado sin grandes dificultades.

Ejemplo 4

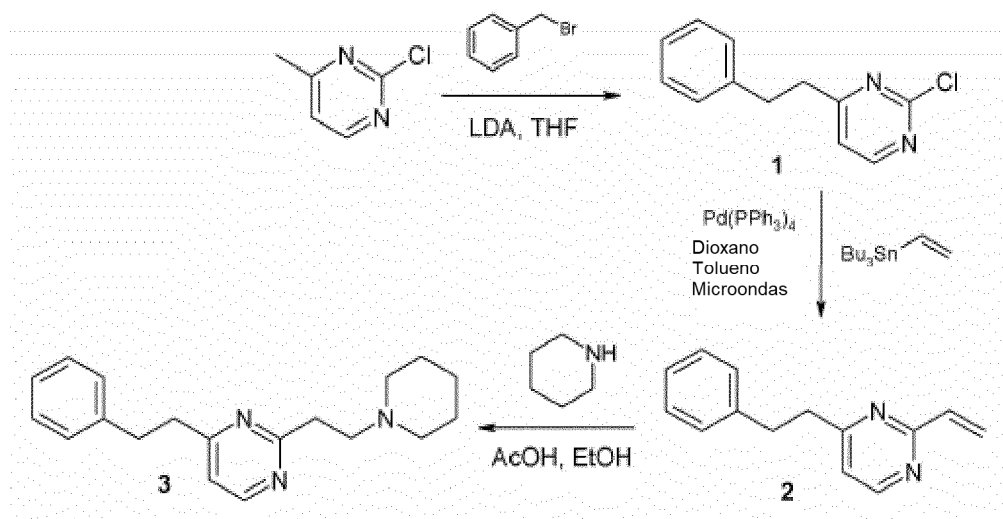
El compuesto se preparó de la siguiente forma:



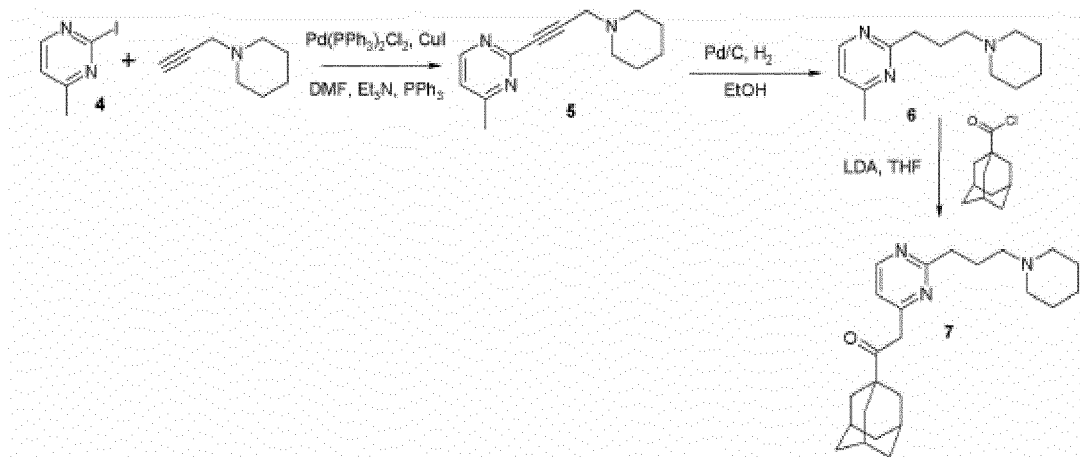
La ruta sintética para obtener el compuesto 4 empezaba con la cloración de 4-metil-2-cloropirimidina. El compuesto 1 se obtuvo con un rendimiento del 28 % tras la purificación. La reacción S_NAr se llevó a cabo con un rendimiento del 52 %. A continuación se realizó la reacción de Stille. El producto 3 se obtuvo con un rendimiento del 72 %. La introducción de la piperidina se llevó a cabo a continuación en condiciones de microondas. Tras la purificación, el producto final se obtuvo con un rendimiento del 19 %.

Ejemplo 5

El compuesto se preparó de la siguiente forma:



La desprotonación/alquilación de la 4-metil-2-cloro-pirimidina permitió la síntesis del Intermedio 1 con un rendimiento del 27 %. La reacción de Stille proporcionó el producto 2 deseado con un rendimiento del 51 % después de la purificación. El compuesto 2 se implicó en la introducción de la piperidina para dar el producto final 3. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 49 % después de la purificación.

Ejemplo 6

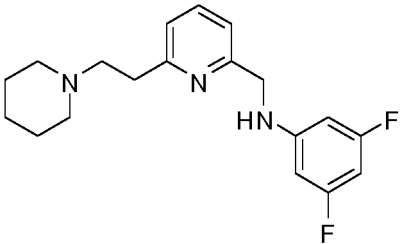
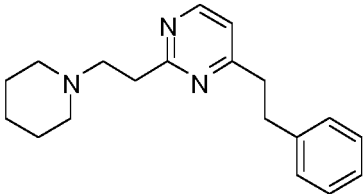
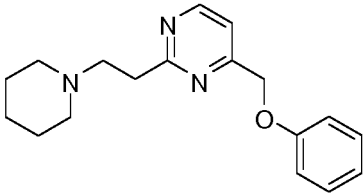
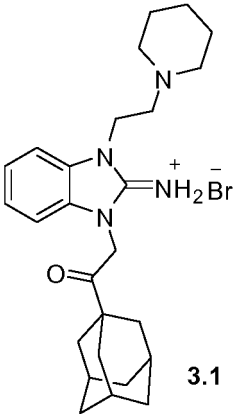
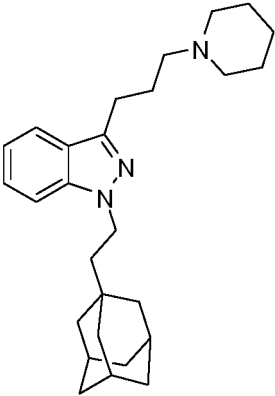
Partiendo de 4-metil-2-pirimidina, se realizó una reacción de Sonogashira con buen rendimiento. Esto fue seguido por la hidrogenación del alquino para dar 6 con un rendimiento del 33 %. Una desprotonación/alquilación llevó a la formación del compuesto 7. Tras la purificación, la RMN fue compleja. Se obtuvo una mezcla de 2 productos después de la purificación. Las RMN en MeOD y DMSO parecieron confirmar que el producto existía como una mezcla intercambiable de enol y cetona.

Ejemplo 7

Los compuestos relacionados en la Tabla 1 siguiente se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el presente documento. Los datos espectrales se muestran en la Figura 8.

Ejemplo N.º	Estructura del compuesto	MS Calc. M ⁺	MS Encontrado M ⁺ +1	Tiempo de Retención
1 (No forma parte de la invención reivindicada)		365,52	366,2	2,80 min
2		418,56	419,2	2,12 min
3 (No forma parte de la invención reivindicada)		367,50	368,2	1,46 min

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura del compuesto	MS Calc. M ⁺	MS Encontrado M ⁺ +1	Tiempo de Retención
4 (No forma parte de la invención reivindicada)		331,41	332,2	3,31 min
5	 compuesto 4.4	295,43	296,1	3,36 min
6 (No forma parte de la invención reivindicada)		297,40	298,1	3,07 min
Compuesto comparativo	 3.1			
Compuesto comparativo	 compuesto 4.1			

Ejemplo 8: Inhibición de la proliferación de linfocitos T

Los compuestos seleccionados se cribaron por su capacidad de inhibir la proliferación de linfocitos T.

Linfocitos de sangre periférica (PBL) humana se aislaron de sangre completa de voluntarios sanos mediante centrifugación en gradiente de densidad en Ficoll-Isopaque. Después del lavado, los monocitos se separaron de los linfocitos mediante centrifugación en gradiente de densidad en percoll. Los linfocitos se cultivaron en IMDM (Gibco, Verviers, Bélgica) suplementado con suero de feto de ternera al 10 % inactivado térmicamente.

Las células se sembraron en placas de 96 pocillos y se estimularon con PHA (10 µg/ml) y la correspondiente concentración de sustancias farmacéuticas. Después de 24 horas se añadió timidina tritiada a cada pocillo y se dejó durante la noche. Al día siguiente, la proliferación se midió con un contador microbeta. Las gráficas se representaron gráficamente con la condición sin tratamiento configurada a un cien por ciento.

Tal como se muestra en las Fig: 1A y 1B, el efecto antiproliferativo de los compuestos S3.1 (compuesto comparativo), S3.4, S4.1 (compuesto comparativo), y S4.4 se comparó con glucocorticoides, tal como prednisolona, dexametasona, e hidrocortisona. Para ensayar el potencial de los compuestos, la inhibición de la proliferación se representó gráficamente contra corticoesteroides conocidos (Fig 1A). La dexametasona es el corticoesteroide más potente utilizado en este experimento y también uno de los fármacos antiinflamatorios más potentes conocidos. La prednisolona es un corticoesteroide más habitualmente utilizado, y la hidrocortisona es el equivalente de los esteroides producidos en la corteza suprarrenal.

La Figura 1B compara la inhibición de la proliferación de linfocitos de los compuestos (S4.1 (compuesto comparativo) y S4.4) con los compuestos (S3.1 (compuesto comparativo) y S3.4) a diferentes concentraciones. La estimulación *in vitro* de los linfocitos usando fitohematoglutina (PHA) se comparó con los linfocitos T estimulados con el superantígeno Enterotoxina B (SEB). Los compuestos se evaluaron por su capacidad para suprimir completamente la proliferación de linfocitos estimulada por PHA y parcialmente la proliferación estimulada por SEB. La Figura 1C muestra otros compuestos estudiados en este ensayo. Los compuestos se identificaron en la Figura 7. La Figura 7 muestra los resultados de los compuestos estudiados en este ensayo, con el porcentaje de inhibición. Los compuestos se ensayaron a 10 µM.

Los linfocitos se sembraron en una placa de 6 pocillos (1,0·10⁷/pocillo), pretratada durante 10 minutos con S3.1 (compuesto comparativo), S3.4 o dexametasona y se estimularon durante 10 minutos con PHA. El experimento se detuvo añadiendo un gran volumen de PBS enfriado en hielo a las células. La suspensión se transfirió a un tubo, se centrifugaron un corto periodo de tiempo en una centrífuga y se retiró el sobrenadante. El aglomerado se lisó añadiendo tampón de lisis frío (0,1 % NP40, 50 mM TrisHCl, 1 mM EDTA, EGTA 1 mM, NaCl 150 mM, 200 µM Na₃VO₄, 10 mM NaF e inhibidores de la proteasa) y se incubó durante 20 minutos sobre hielo.

Para investigar los efectos de señalización celular que se afectan por el tratamiento con S3.1 (compuesto comparativo) y S3.4, los lisatos se suplementaron con tampón de muestra (188 mM Tris-Cl (pH 6,8), SDS al 3 %, glicerol al 30 %, azul de bromofenol al 0,01 %, β-mercaptoetanol al 15 %), se calentó a 95 °C durante 5 minutos, se enfrió sobre hielo y se sonicó. Las muestras se analizaron con gel SDS-PAGE al 10 %, se transfirió a una membrana de PVDF y se incubó con anticuerpos de fosfo-Zap70 (Cell Signaling Technology (Beverly, MA)) y fosfo-LAT (Cell Signaling Technology (Beverly, MA)). Para mostrar la carga igual de las muestras, la transferencia se incubó con un anticuerpo dirigido contra beta-actina (Santa Cruz Biotechnology (Heidelberg, Alemania)).

La quinasa Lck actúa como protector de la señalización relacionada con el receptor de linfocitos T (TCR) ya que se trata de una de las primeras quinasas, y de mayor antelación, que se activa tras la estimulación del TCR. La señalización posterior del TCR se inhibe con S3.1 (compuesto comparativo) y las interacciones del tratamiento con S3.4 y Lck se investigaron mediante inmunoprecipitación de Lck y transferencia de Hsp90. Para los experimentos de inmunoprecipitación, se usaron 1,0·10⁷ células por condición. Las células se aglomeraron y se lisaron como se ha descrito anteriormente. El sobrenadante se preacclaró por adición de 10 µl de resina de proteína A/G UltraLink (Pierce Biotechnology, Rockford, EE.UU.) durante 30 minutos a 4 °C. Las perlas se centrifugaron y se descartaron. Las muestras se incubaron con 2 µg de anticuerpo primario y 25 µl de perlas durante 2 horas a 4 °C. Las perlas se lavaron con PBS, se añadió tampón de muestra y se calentó a 95 °C durante 5 minutos.

El efecto antiproliferativo de los compuestos S3.1 (compuesto comparativo) y S3.4 se reflejó además en la pérdida de la señalización relacionada con el receptor de linfocitos T (TCR) tal como se investigó mediante transferencia Western (véanse las Fig. 2A y 2B). Tanto la quinasa Zap70 y la proteína estructural LAT mostraron menores niveles de fosforilación en comparación con un control estimulado sin tratar (Fig. 2A). Análogamente al glucocorticoide (GC), el tratamiento con dexametasona de la interacción entre la proteína quinasa específica de linfocito (LCK) y su chaperona Hsp90 se perdió (Fig. 2B). Esta interacción protege LCK de la degradación. Tomados en su conjunto, esto confirma un efecto de la señalización proximal de TCR, que afecta a LCK y los eventos de señalización posteriores que finalmente dan como resultado la pérdida de la proliferación y, en consecuencia, una reducción en los niveles de citoquina.

Ejemplo 8: Evaluación de la toxicidad (ensayo de viabilidad MTS en células de cáncer de cuello de útero HELA)

El compuesto S3.1 (compuesto comparativo) y S3.4 se ensayaron frente a numerosas líneas de células de cáncer (HCT116, Hela, 293T) para evaluar la toxicidad farmacéutica usando un ensayo de viabilidad MTS. Las líneas celulares se trataron durante tres días a 10 μ M. Las células se sembraron en múltiples concentraciones en una placa de 96 pocillos en 100 μ l de medio. Al día siguiente, el compuesto S3.1 (compuesto comparativo) o S3.4 se añadió a cada pocillo a una concentración de 10 μ M. Para ensayar la viabilidad celular, 20 μ l de solución MTS (Promega, Madison, EE.UU.) se añadieron a cada pocillo y se incubaron durante cuatro horas. La formación del azul de formazán se determinó midiendo la absorbancia a 490 nm usando un lector de placas de 96 pocillos. Formazán se produce a medida que las células reducen el MTS. La renovación del MTS se correlaciona con la viabilidad de las células.

Como se observa en la Fig. 3, los compuestos no dieron por resultado ningún efecto negativo sobre la viabilidad de la proliferación.

Ejemplo 9: Comparación entre los glucocorticoides y evaluación de los efectos secundarios

Cono los compuestos se seleccionar para tener un efecto similar al del tratamiento con GC y se sabe que el tratamiento con GC va acompañado de graves efectos secundarios no deseados, los compuestos se cribaron por su capacidad para inducir los genes regulados por GC. Los ensayos se realizaron con una línea celular que contenía una construcción indicadora de GRE-luciferasa. GRE se refiere al elemento sensible a glucocorticoides, una secuencia de ADN específica a la que se une el receptor glucocorticoideo unido a ligando y la luciferasa es un gen que codifica una proteína que puede catalizar la oxidación de la luciferina, una reacción que va acompañada de bioluminiscencia.

Células de cáncer 293 GRE se adquirieron de Panomics (Vignate-Milano, Italia). Las células se sembraron en una placa de 24 pocillos a razón de $1 \cdot 10^5$ células/pocillo. Después de 48 horas, las células se trataron durante la noche con compuestos o dexametasona. Los pocillos se aspiraron y las células se lisaron por adición de 100 μ l de tampón de lisis (Promega, Madison, EE.UU.) a cada pocillo. 10 μ l del lisato se añadieron a 100 μ l de sustrato de luciferasa. La luz producida se midió con un luminómetro. Para mostrar que no había transactivación de los genes regulados por GE (como sería el caso con ligandos GR genéricos) se investigaron dos efectos secundarios bien conocidos del tratamiento con corticoesteroides.

Fig4a/4b Adipogénesis: Las Figuras 4A/4B muestran los resultados después de cultivar fibroblastos de ratón 3T3-L1 en DMEM + 10 %FCS. Tras alcanzar la confluencia completa, el medio se suplementó con insulina (1,6 μ M), IBMX (0,5 mM) y dexametasona o S3.1 (compuesto comparativo) o S3.4 (0,25 μ M). Después de dos días, el medio se sustituyó por medio de crecimiento que contenía insulina. Después de 6 días, el medio se sustituyó por medio de crecimiento. Una semana después, la formación de gotículas de lípidos se visualizó por tinción Oil Red O y se cuantificó. En resumen; Se fijaron las células durante 15 minutos con paraformaldehído al 4 %, se lavaron con PBS, se incubaron en una solución Oil Red O/isopropanol 4,4 mM durante 10 minutos, se lavaron 2x durante 10 minutos con H₂O y se montaron en glicerol. La Fig5a/5b muestra los resultados tras la atrofia muscular Se cultivaron mioblastos C2C12 de ratón en DMEM +FCS al 5 %. cuando las células alcanzaron un 90 % de confluencia se sustituyó el medio con DMEM suplementado con HS al 5 % e insulina 1 μ M. Después de dos días se tratan las células con 4 μ g/ml de AraC. Después de una semana, se trataron las células durante 24 horas con dexametasona 10 μ M o S3.1 (compuesto comparativo) o S3.4. El experimento se detuvo fijando las células durante la noche en solución de glutaraldehído fría al 2 %. Este procedimiento de fijación produce autofluorescencia permitiendo una fácil visualización de las células. Se midió el grosor de las fibras musculares formadas y se cuantificó usando Adobe photoshop CS4.

En el ensayo *in vitro* de la línea de células C2C12 de mioblastos de ratón, ninguno de los compuestos induce la diferenciación de los fibroblastos en adipocitos (Fig. 4A y 4B) o produce pérdida del grosos de la fibra muscular (Fig. 5A y 5B), cada uno de los cuales son efectos secundarios notificados del tratamiento GC.

Ejemplo 10

Los inventores han encontrado que la unión de un compuesto desvelado, S3.4 puede depender de la conformación del receptor glucocorticoide. El compuesto S3.4 muestra efectos sobre la proliferación de linfocitos. Se llevó a cabo el siguiente ensayo para medir la unión directamente en linfocitos T activados usando S3.4 para competir con dexametasona radiomarcada.

1. Aislar linfocitos de sangre periférica
2. Preparar condiciones/10⁶ células en un volumen total de 1 ml.
3. Estimular las células durante 15 minutos con PHA a 37 °C
4. Añadir compuesto más [3H]dexametasona
5. Incubar durante 1 hora a temperatura ambiente
6. Centrifugar las células a 400xg durante 5 minutos
7. Descartar el sobrenadante

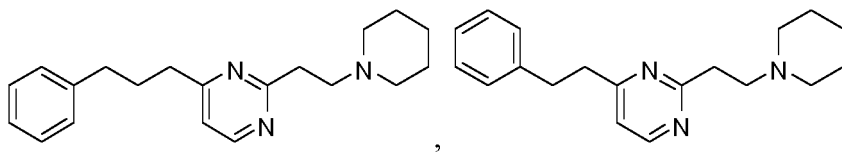
8. Lavar en PBS frío en hielo durante 30 minutos en un agitador de rodillos/inversor.
9. Repetir la etapa 6-8
10. Disolver el aglomerado en líquido de centelleo
11. Medida

Actividad:	1 mCi
Concentración de la actividad:	50-90 Ci/mmol (1,85-3,33 TBq/mmol)
Concentración:	1 mCi/ml (37MBq/ml)

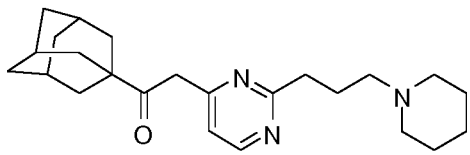
- 5 La Figura 9A y 9B indica los resultados utilizando este ensayo con el compuesto S3.4 (compuesto 3.4), dexametasona (Dex) e hidrocortisona (HC). Sin pretender quedar vinculados a teoría alguna, una hipótesis es que el receptor glucocorticoide (GR) toma una conformación específica cuando se une en un complejo a Lck. El GR se asocia solo a Lck cuando se estimulan los linfocitos. Por tanto las células en este experimento necesitan estimularse antes de que se añada el compuesto.
- 10 Las anteriores realizaciones son por tanto para ser consideradas en todos los aspectos ilustrativos más bien que limitantes sobre la invención descrita en el presente documento. El alcance de la invención está indicado por tanto por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por la descripción anterior, y todos los cambios que entran dentro del significado y rango de las reivindicaciones pretenden incluirse en la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en:



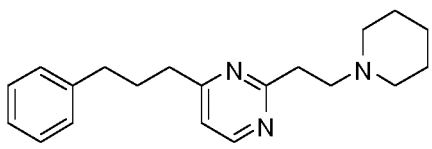
y



5

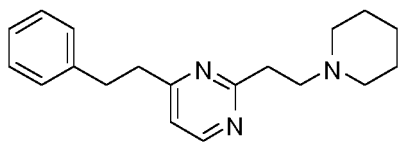
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto heterocíclico de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



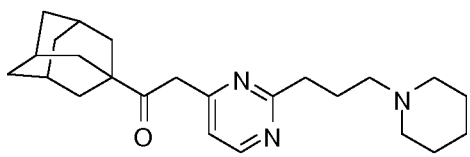
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 3. El compuesto heterocíclico de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



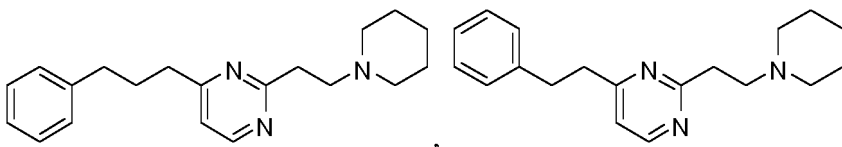
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

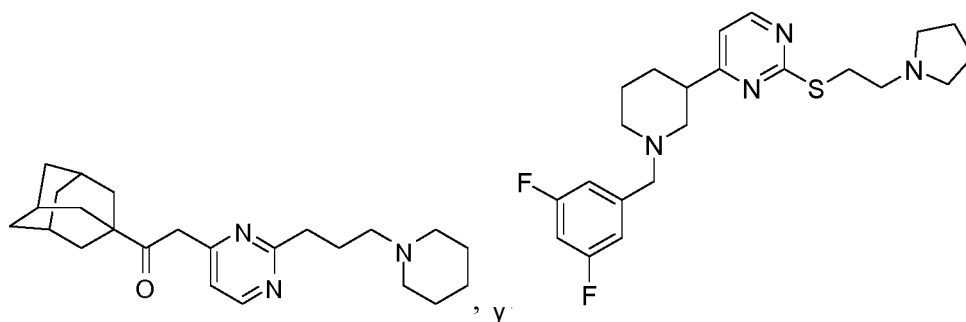
4. El compuesto heterocíclico de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

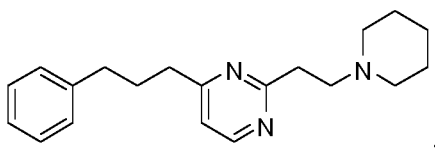
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





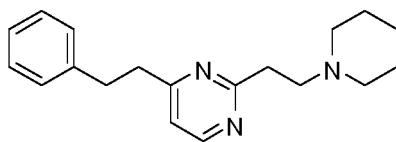
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el compuesto es:



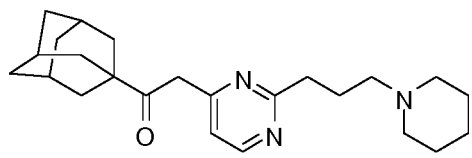
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

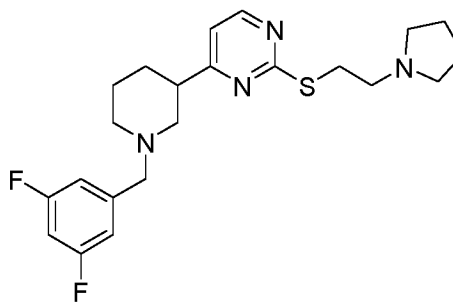
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el compuesto es:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 5-9, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno inmunoinflamatorio.

11. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 10, en el que el trastorno inmunoinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, un trastorno reumático, psoriasis, y una alergia.

12. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en el que la alergia puede ser dermatitis de contacto o dermatitis atópica.

FIG. 1A

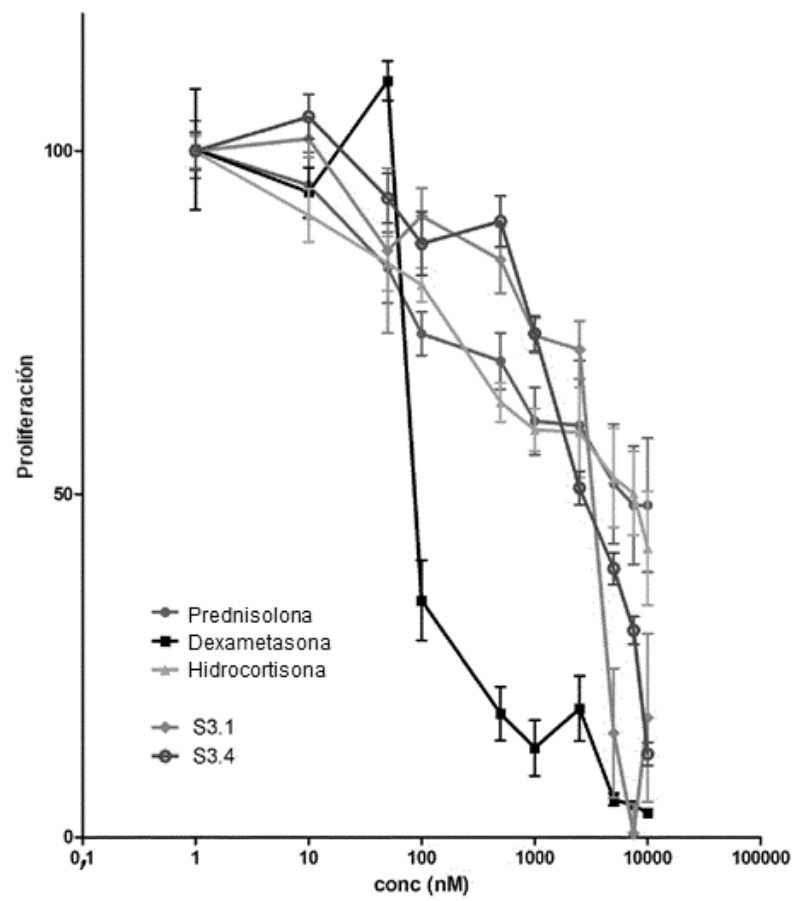


FIG. 1B

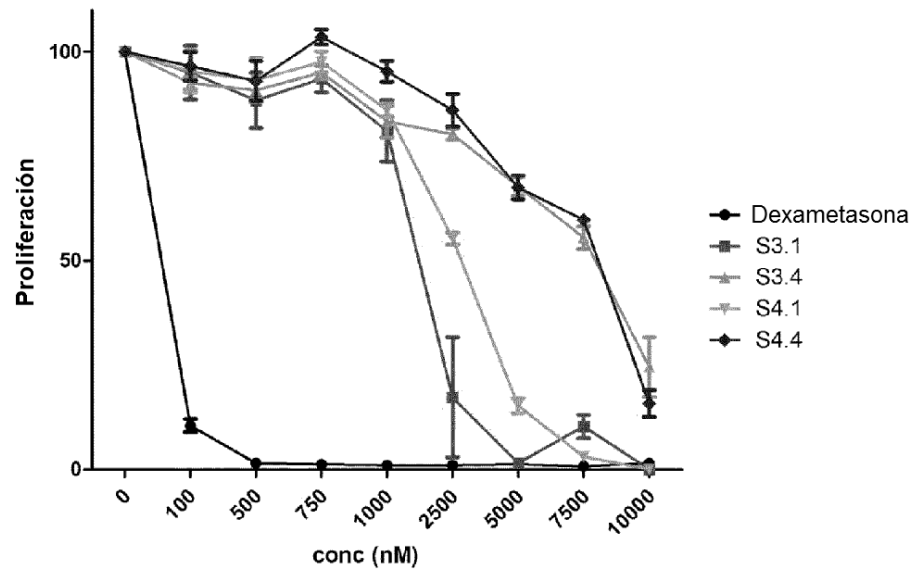
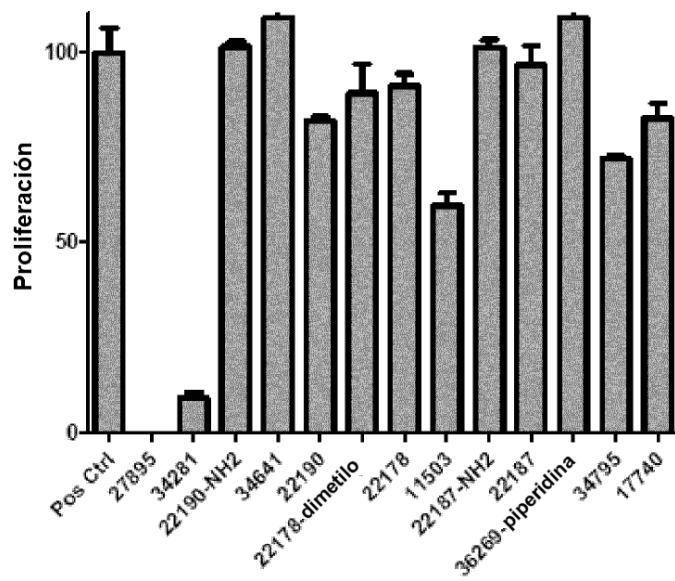


FIGURA 1C



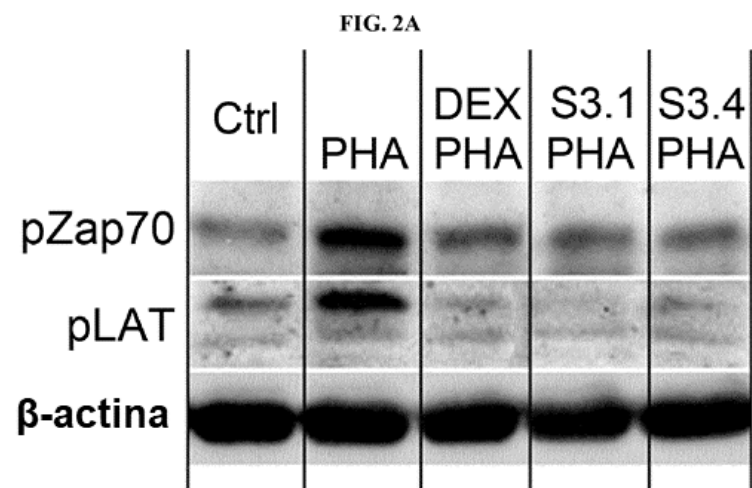


FIG. 2B

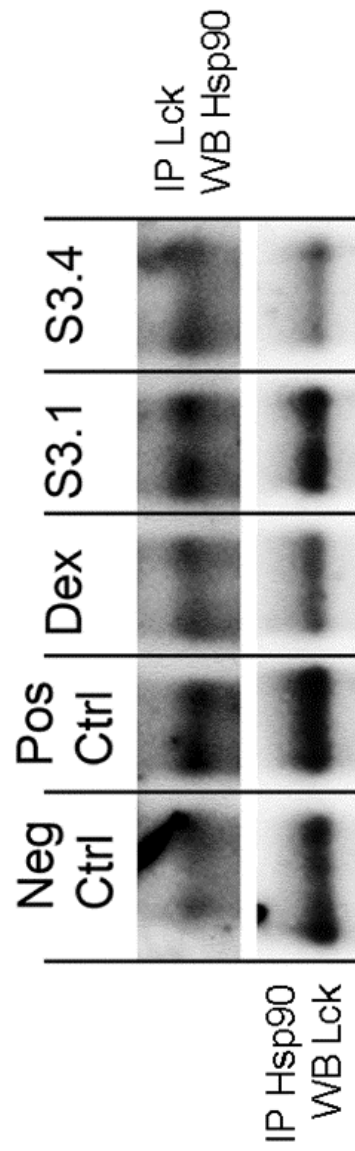


FIG. 3

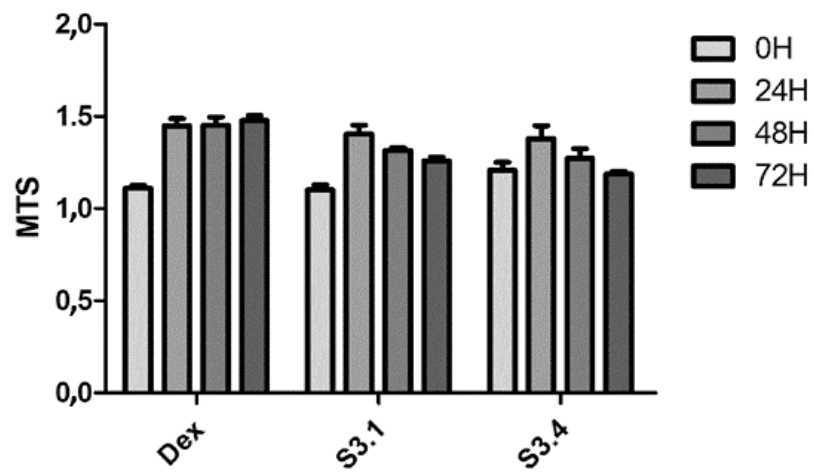


FIG. 4A

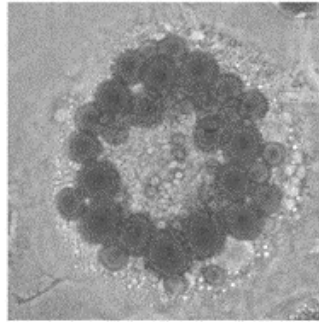


FIG. 4B

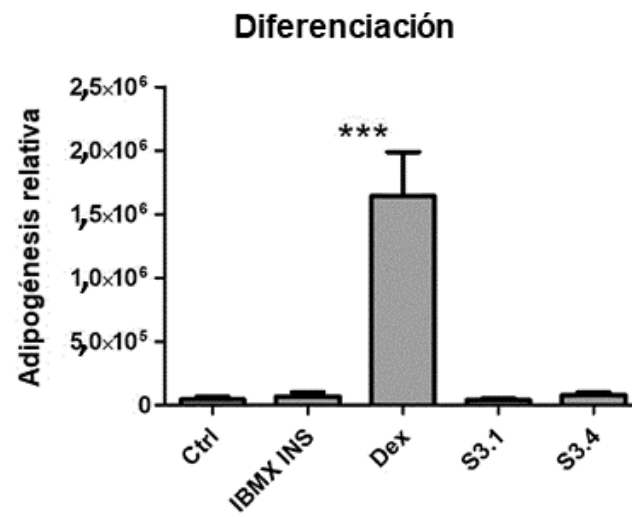


FIG. 5A

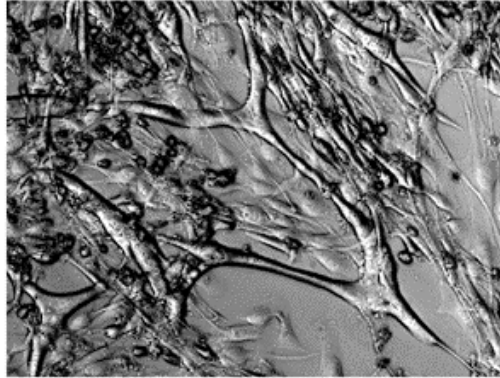
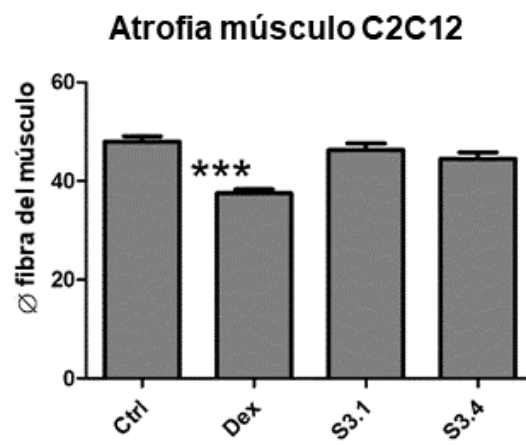


FIG. 5B



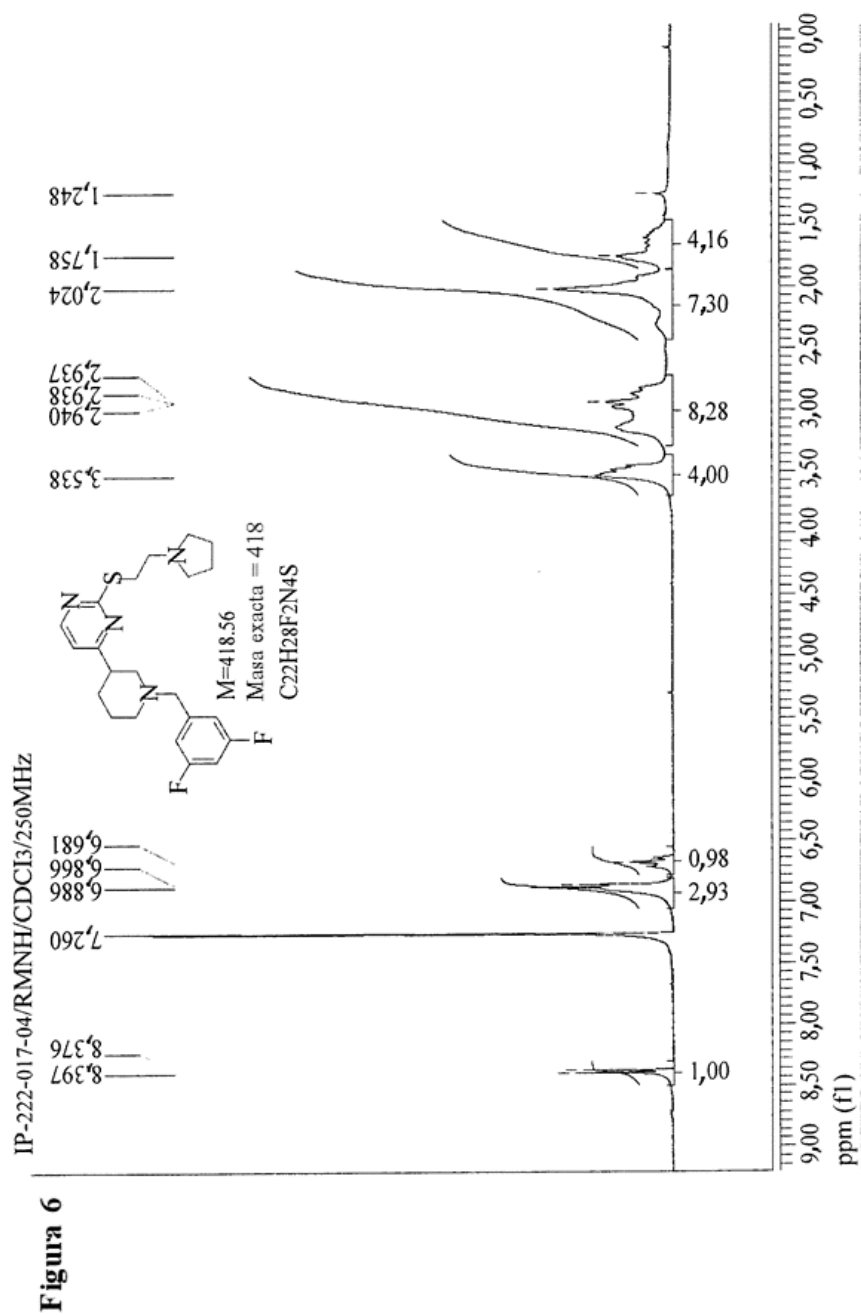
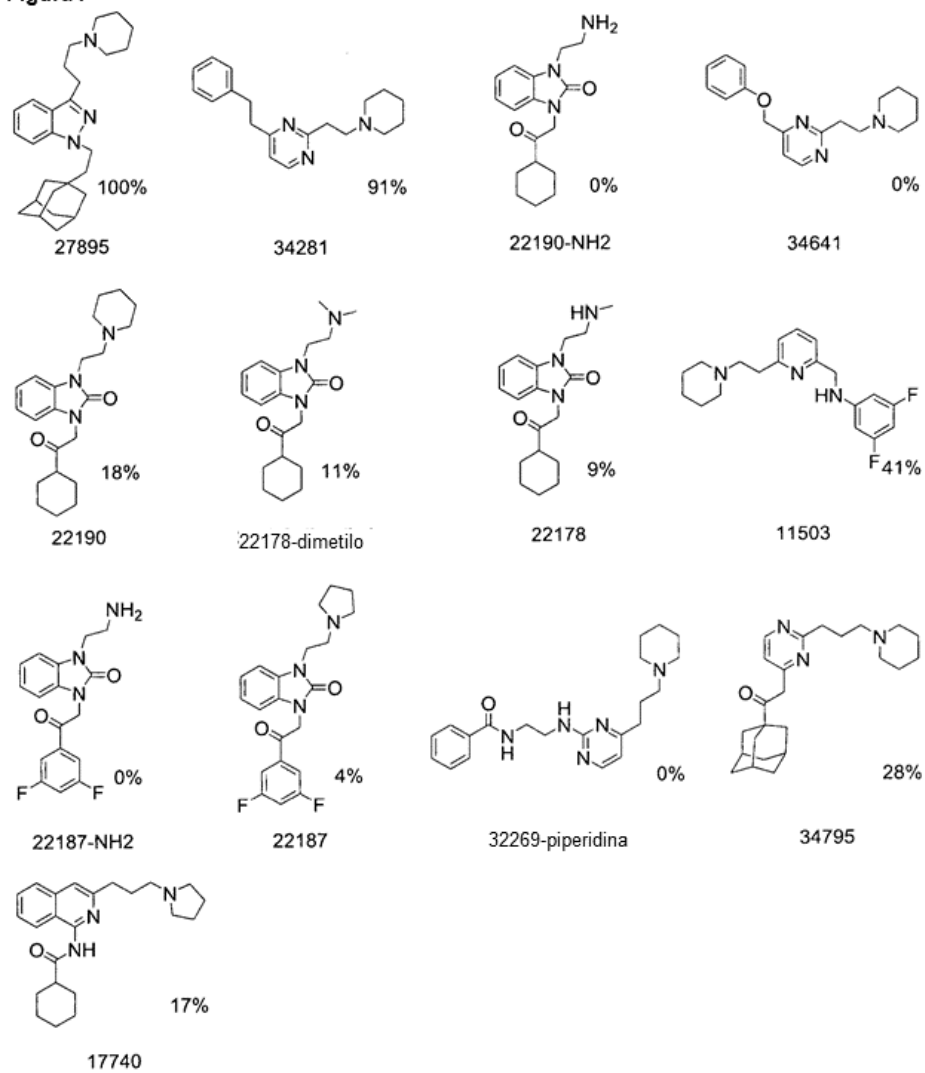


Figura 7



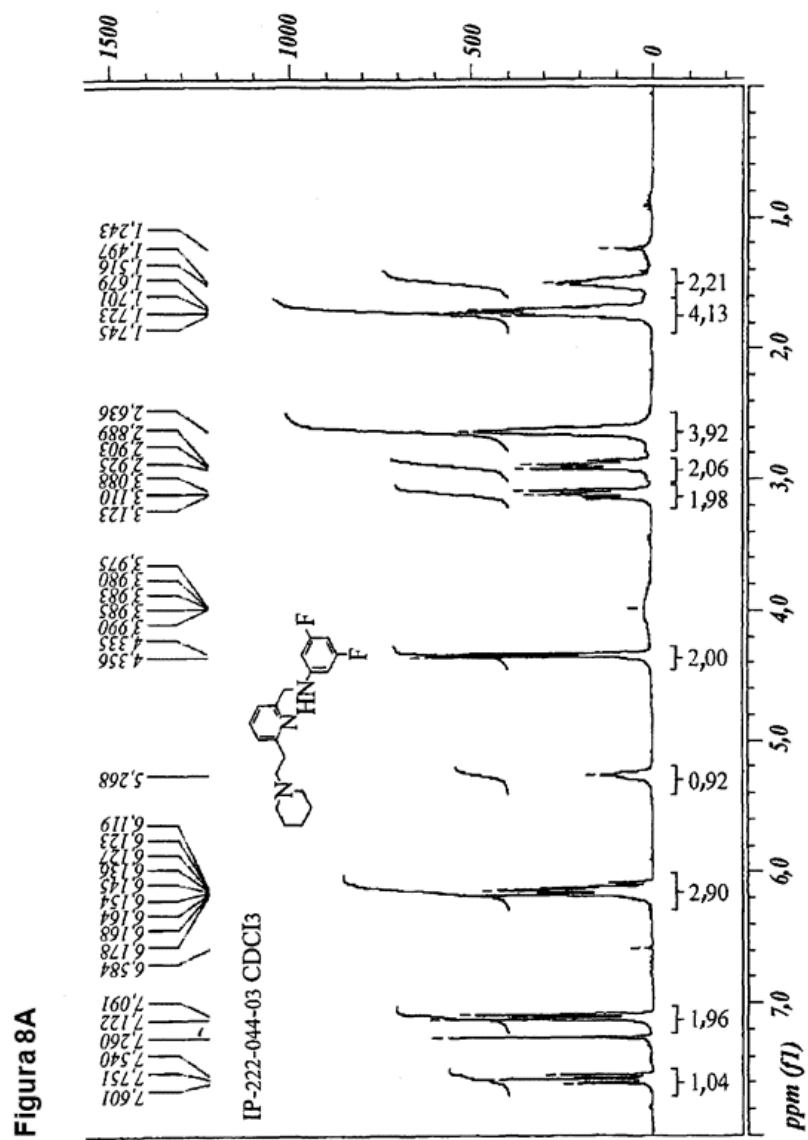


Figura 8B

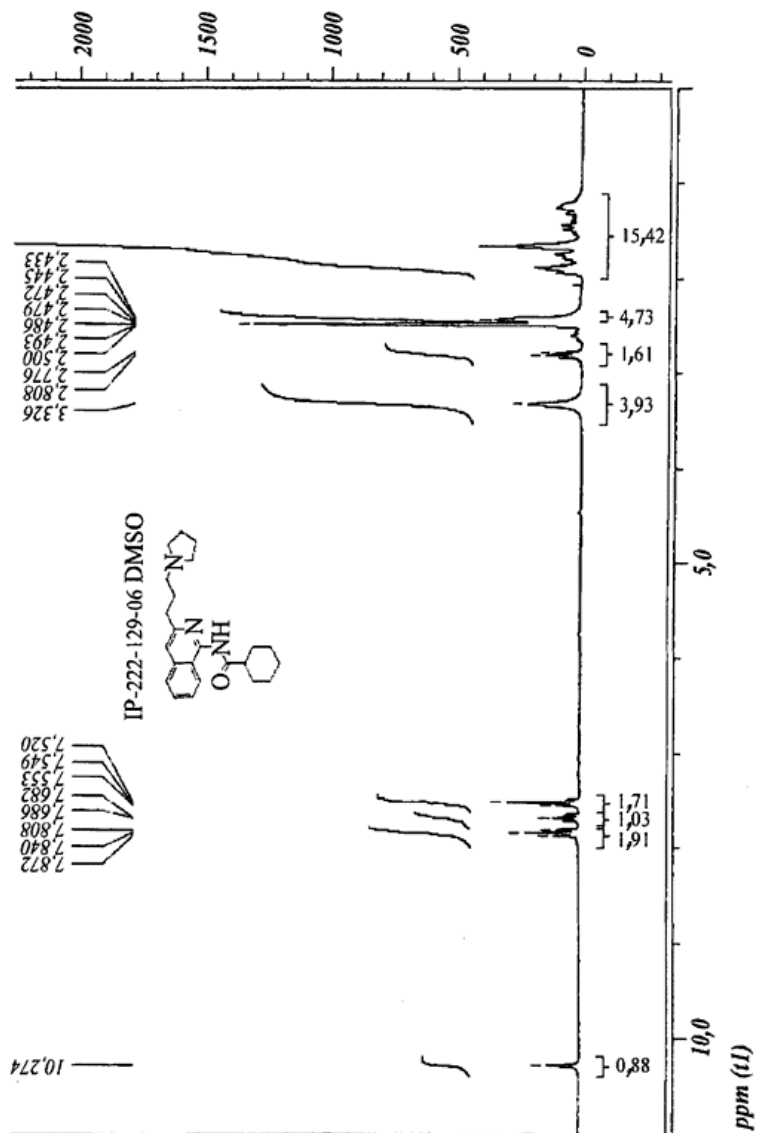
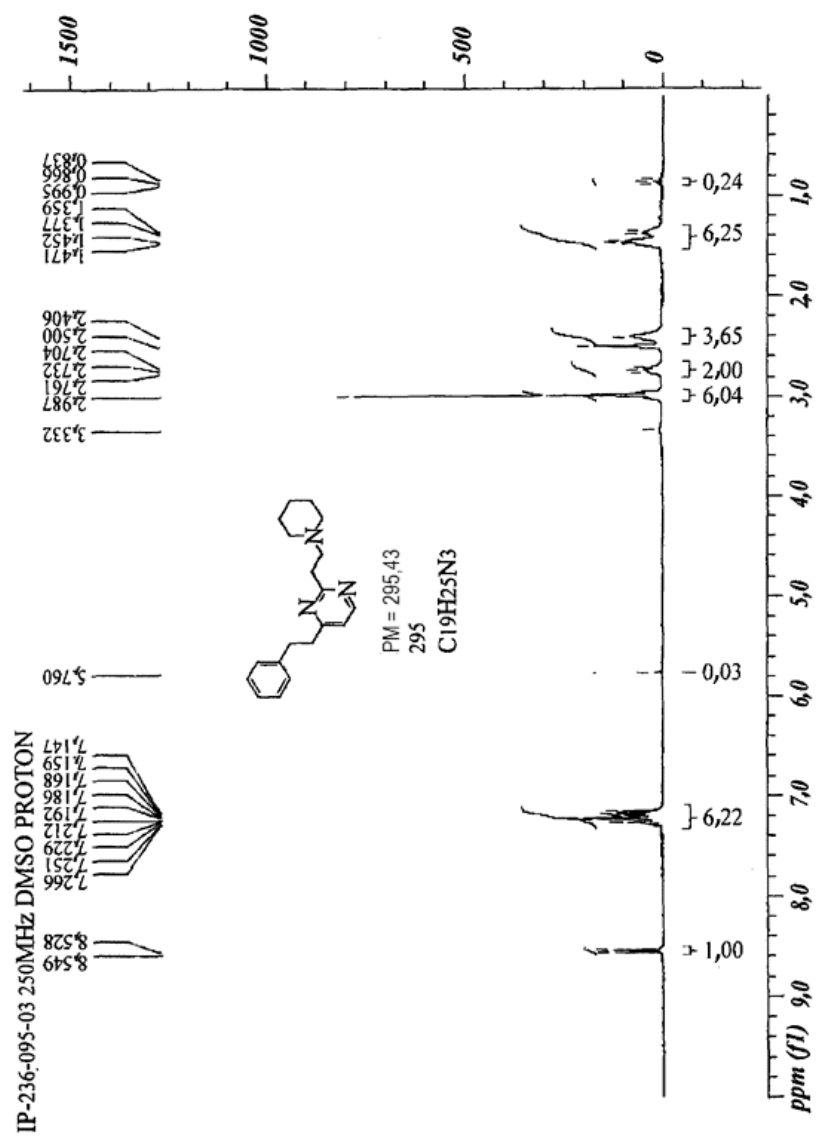
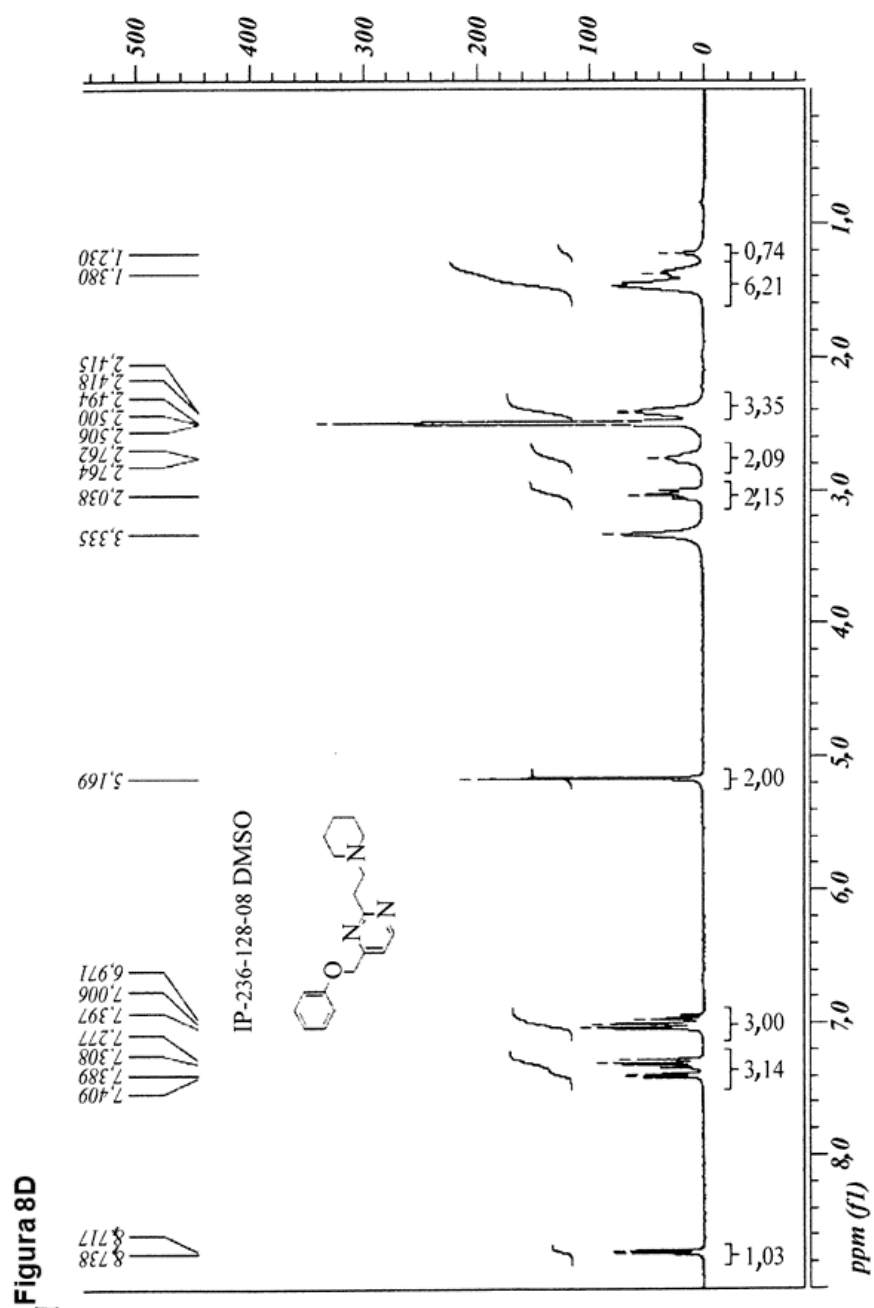


Figura 8C





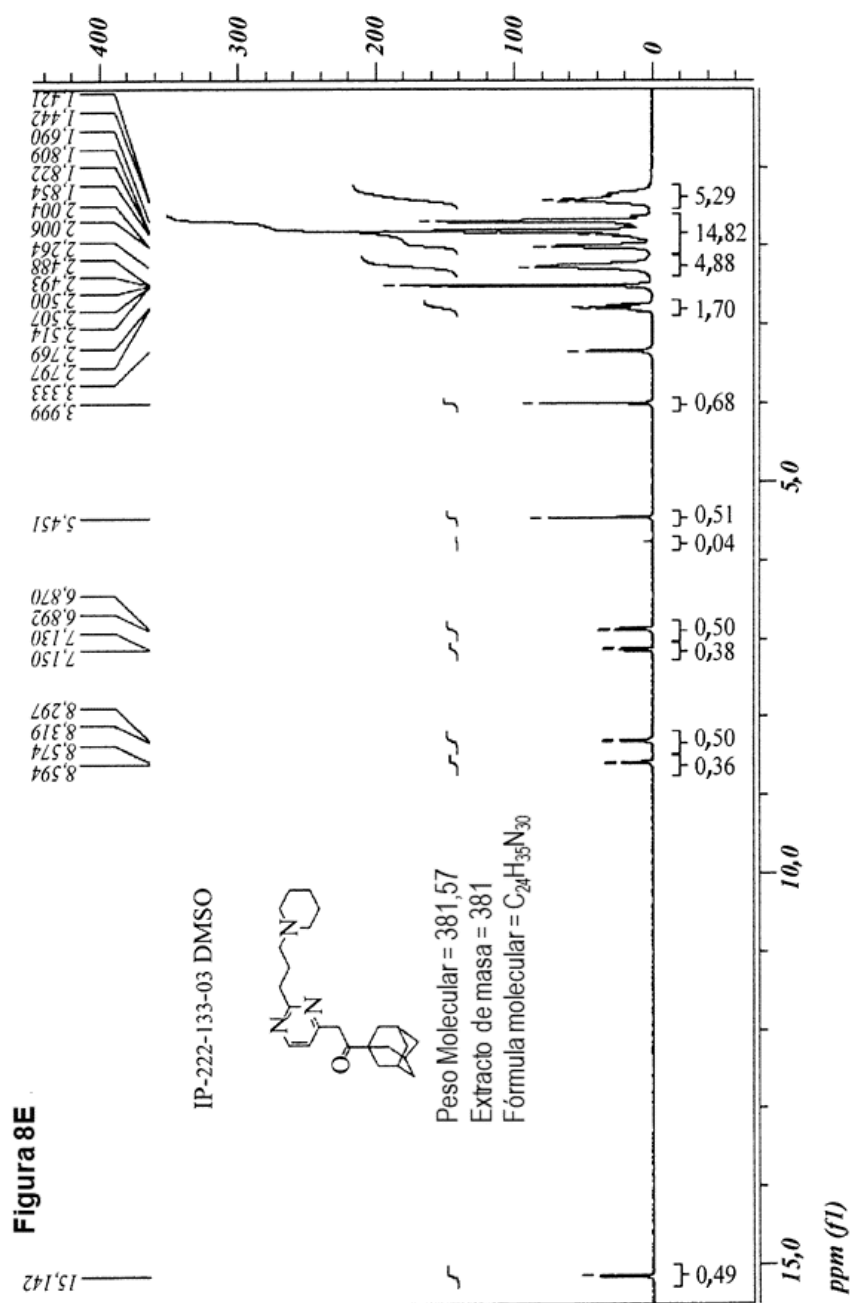


Figura 8F

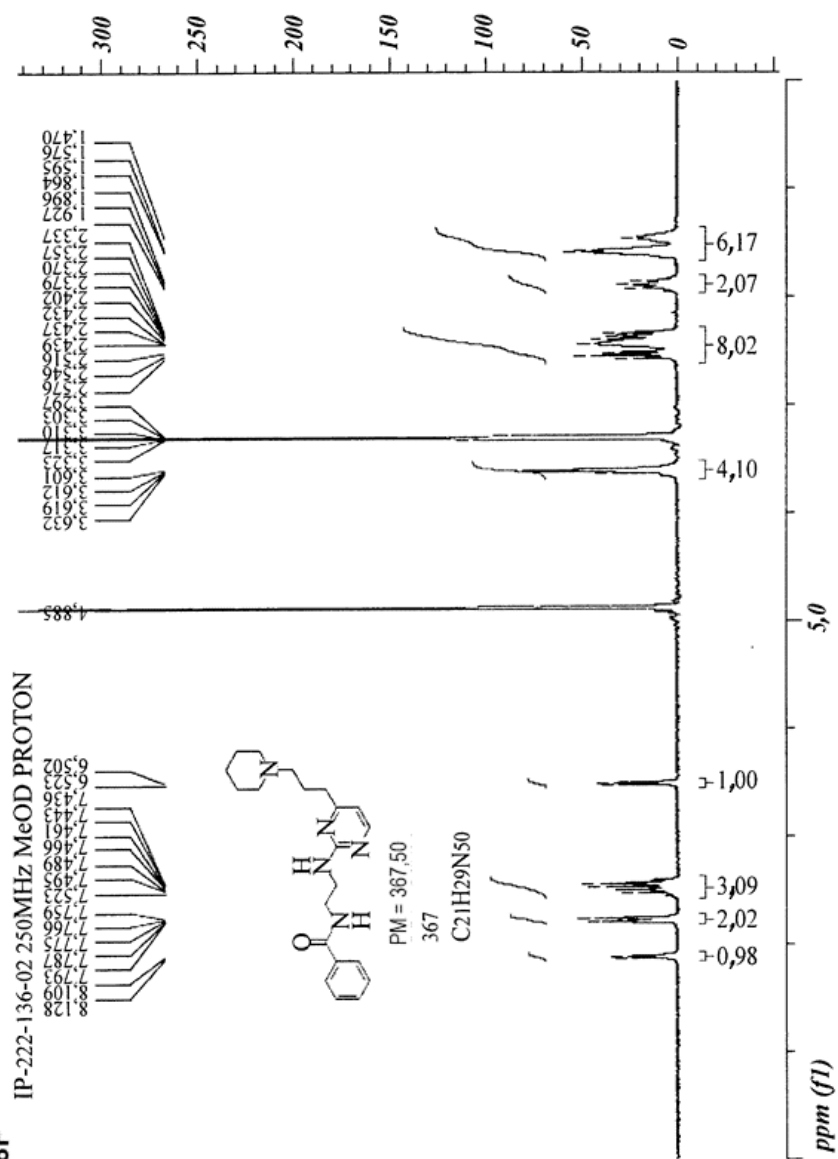


FIGURA 9A

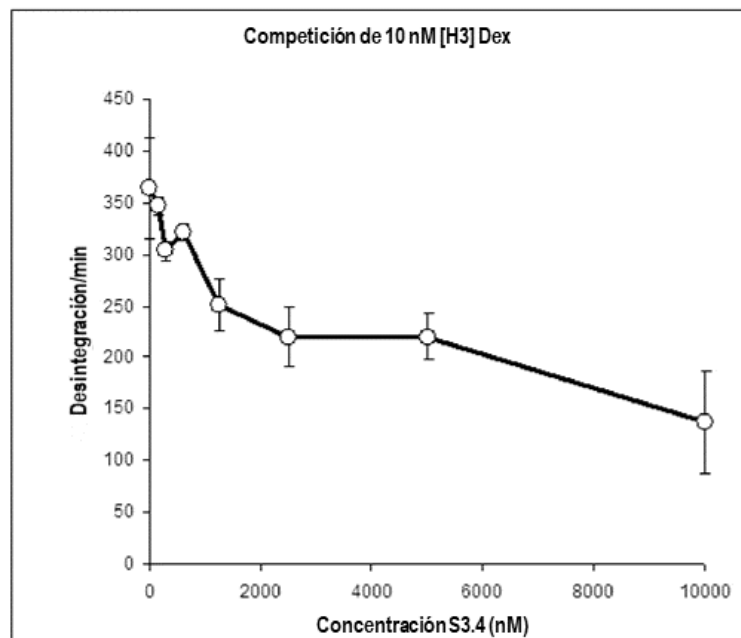


FIGURA 9B

