508/ 456

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.
Servicios Legales y Profesionales

World Trade Center – Torre C
Calle 100 No. 8A-55, Piso 10
Bogotá D.C., Colombia
Tel +57 1 638-6200
Fax +57 1 638-6201
Nit 830 122 870-6
office@olarteraisbeck.com
www.olarteraisbeck.com

Señores
SUPERINTENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03065415 00000002 Folios: 459
Fecha (AMD): 2003-12-05 17:05:46
Tramite : 011 PCT-PRIMERA ANO PRES. NACI 444 REVISION
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: **Expediente No. 03.065.415**
Solicitud de patente titulada: "DERIVADOS BIARILICOS DE NICOTINAMIDA DE UTILIDAD COMO UNHIBIDORES DE ISOZIMA PDE4".
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR ESTADO No. 316, DE FECHA 31 DE OCTUBRE DE 2003, OFICIO No. 09529

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la primera observación del Examinador, me permito aportar nuevamente el Capítulo Descriptivo que contiene figuras legibles.

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

2. En respuesta a la segunda observación del Examinador, me permito corregir el número de la prioridad invocada en la solicitud nacional, el cual debe leer de la siguiente manera: 60/265,492. Para tal efecto, adjunto un Petitorio corregido al igual que un recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

3. En respuesta a la tercera observación del Examinador, me permito aportar la primera página de la Publicación Internacional corregida, donde el solicitante es el mismo que la presente solicitud colombiana, es decir: PFIZER PRODUCTS INC.

Aprovecho la presente oportunidad para adjuntar un nuevo poder expedido por mi representada, e igualmente poner en conocimiento del Despacho mi cambio de oficina, por lo que de ahora en adelante, recibiré notificaciones en la Calle 100 No. 8A-55 Torre C, Piso 10, World Trade Center, o en la secretaría de ese Despacho.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
cc. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Descriptivo.
Petitorio Corregido.
Recibo de Pago.
Versión Corregida de la Publicación Internacional (primera página).
Nuevo Poder.

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL

Ante el Notario Once del Círculo de Santafé de Bogotá, compareció

Quién exhibió la C.C. No.

expedida en T.P.

y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a

Firma del Declarante HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFE DE

REPUBLICA DE COLOMB.
DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C.

NOTARIA ONCE

DERIVADOS BIARÍLICOS DE NICOTINAMIDA DE UTILIDAD COMO INHIBIDORES DE ISOZIMAS PDE4

1.0 REFERENCIA A LAS SOLICITUDES DE PATENTE EN TRAMITACIÓN CON LA PRESENTE

Se hace referencia a la solicitud de patente internacional en tramitación con la presente y a la solicitud de patente de Estados Unidos basada en ella, con el nº de serie PCT/IB98/315, ambas presentadas el 10 de marzo de 1998 (expediente del abogado nº PC9762A) y publicada como documento WO 98/45268 el 15 de octubre, 1998; reivindicando la prioridad de la solicitud de patente con nº de serie 60/043403 presentada el 4 de abril de 1997 (expediente del abogado nº PC9762), a la que se ha renunciado; que describe derivados de nicotinamida que tienen actividad biológica como inhibidores selectivos de la isozima PDE4D, y son por tanto de utilidad en el tratamiento de enfermedades y afecciones inflamatorias, respiratorias y alérgicas. Nada de lo que se describe en las solicitudes mencionadas anteriormente podría enseñar a los expertos en la técnica pertinente los compuestos novedosos de la presente invención o el nivel inesperadamente elevado de selectividad de inhibición por la isozima PDE4D que poseen dichos compuestos novedosos.

Se hace referencia también a la solicitud de patente en tramitación con la presente con nº de serie 09/345.185 presentada el 30 de junio de 1999 (expediente del abogado nº PC10096A); que reivindica prioridad de la solicitud de patente con nº de serie 60/105.120, presentada el 21 de octubre de 1998 (expediente del abogado nº PC10096), que describe compuestos y procesos para preparar derivados de nicotinamida sustituida en N. Sin embargo, los compuestos y procesos descritos no son los mismos que los de la presente invención.

Se hace referencia adicionalmente a las solicitudes de patentes en tramitación con la presente presentadas el mismo día que la presente solicitud, expediente del abogado nº PC11712; PC11848; PC11893; PC11894; PC11895; y PC11896, que implican otras clases de derivados de nicotinamida de utilidad como inhibidores de isozimas PDE4. Las descripciones de todas las solicitudes de patentes en tramitación con la presente se incorporan a la presente como referencia en su totalidad.

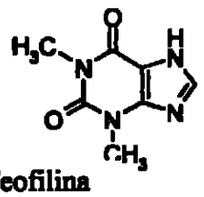
2.0 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las 3',5'- nucleótido fosfodiesterasas cíclicas (PDE) comprenden una gran clase de enzimas divididas en al menos once familias diferentes que son estructural, bioquímica y farmacológicamente diferentes las unas de las otras. Las enzimas de cada familia se denominan comúnmente isoenzimas o isozimas. En esta clase está incluido un total de más de quince productos génicos, y el empalme diferencial y procesamiento posttraslacional de esos productos génicos dan como resultado una mayor diversidad. La presente invención concierne principalmente a los cuatro productos génicos de la cuarta familia de PDE, es decir, PDE4A, PDE4B, PDE4C, y PDE4D. Estas enzimas se denominan colectivamente isoformas o subtipos de la familia de isozimas PDE4. Más adelante se encontrará un análisis más detallado de la organización genómica, estructura molecular y actividad enzimática, empalme diferencial, regulación y fosforilación transcripcionales, distribución y expresión, e inhibición selectiva de los subtipos de isozimas PDE4.

Las PDE4 se caracterizan por la degradación hidrolítica selectiva de afinidad elevada del segundo nucleótido cíclico mensajero, adenosin 3',5'-monofosfato cíclico (AMPc), y por la sensibilidad a la inhibición por rolipram. En los últimos años se han descubierto numerosos inhibidores selectivos de las PDE4, y se han demostrado efectos

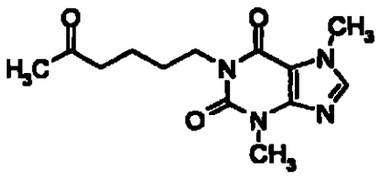
farmacológicos beneficiosos como resultado de dicha inhibición en una diversidad de modelos de enfermedades. Véase, p. e., Torphy y cols., *Environ. Health Perspect.* **102** Supl. 10, 79-84, 1994; Duplantier y cols, *J. Med. Chem.* **39** 120-125, 1996; Schneider y cols., *Pharmacol. Biochem. Behav.* **50** 211-217, 1995; Banner y Page, *Br. J. Pharmacol.* **114** 93-98, 1995; Barnette y cols., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **273** 674-679, 1995 ; Wright y cols., " Differential *in vivo* and *in vitro* bronchorelaxant activities of CP-80633, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor", *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 75 1001-1008, 1997; Manabe y cols. "Anti-inflammatory and bronchodilator properties of KF19514, a phosphodiesterase 4 and 1 inhibitor ," *Eur. J. Pharmacol.* **332** 97-107, 1997; y Ukita y cols. "Novel, potent, and selective phosphodiesterase-4 inhibitors as antiasthmatic agents: synthesis and biological activities of a series of 1-pyridylnaphthalene derivatives," *J. Med. Chem.*. **42** 1088-1099, 1999. En consecuencia, continúa habiendo un interés considerable en la técnica en lo que respecta al descubrimiento de más inhibidores selectivos de las PDE4 adicionales.

La presente invención concierne también al uso de inhibidores selectivos de PDE4 para el tratamiento terapéutico mejorado de numerosas enfermedades y afecciones inflamatorias respiratorias y alérgicas, pero especialmente para el tratamiento del asma; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) incluyendo bronquitis crónica, enfisema, y bronquiectasia; rinitis crónica; y sinusitis crónica. Hasta la fecha en la técnica, sin embargo, la terapia de primera línea para el tratamiento del asma y otras enfermedades de obstrucción de las vías respiratorias ha sido el inhibidor de PDE no selectivo teofilina, así como pentoxifilina e IBMX, que pueden representarse mediante las Fórmulas (0.0.1), (0.0.2), y (0.0.3), respectivamente:



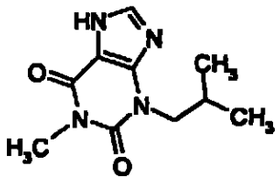
Teofilina

(0.0.1)



Pentoxifilina

(0.0.2)



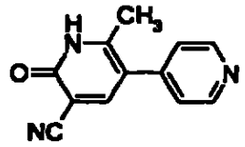
IBMX

(0.0.3)

La teofilina, que tiene las PDE como una de sus dianas bioquímicas, además de su bien caracterizada actividad broncodilatadora, afecta los vasos sanguíneos de los pacientes aumentando la presión arterial pulmonar, suprime las respuestas inflamatorias celulares, e induce la apoptosis de los eosinófilos. Sin embargo, los efectos adversos de la teofilina, más comúnmente arritmias cardíacas y nauseas, están mediados también por la inhibición de PDE, lo que lleva a la búsqueda de inhibidores más selectivos de las PDE que sean capaces de suprimir tanto las funciones celulares inmunitarias *in vitro* como la inflamación pulmonar alérgica *in vivo*, teniendo a la vez unos perfiles de efectos secundarios mejorados. En las vías respiratorias de los pacientes que sufren de asma y otras enfermedades de obstrucción de las vías respiratorias, PDE4 es la más importante de las isozimas PDE como diana para el descubrimiento de fármacos debido a su distribución en las células del músculo liso e inflamatorias de las vías respiratorias. Los diversos inhibidores de PDE4 introducidos en la técnica hasta la fecha han sido diseñados para tener un índice terapéutico mejorado en lo que se refiere a los efectos

secundarios cardiovasculares, gastrointestinales y del sistema nervioso central de las xantinas no selectivas mencionadas anteriormente.

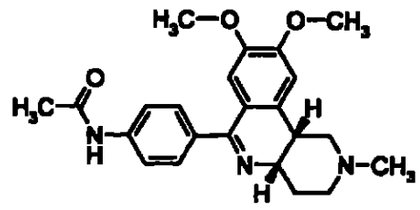
La obstrucción del flujo de aire y la inflamación de las vías respiratorias son características del asma así como de la COPD. Aunque el asma bronquial está predominantemente caracterizada por una inflamación eosinófila, los neutrófilos parecen desempeñar un papel fundamental en la patogénesis de la COPD. Por lo tanto, las PDE que están implicadas en la relajación de los músculos lisos y que se encuentran también en eosinófilos así como neutrófilos probablemente constituyen un elemento esencial del progreso de ambas enfermedades. Las PDE implicadas incluyen las PDE3 así como las PDE4, y se han descubierto inhibidores broncodilatadores que son inhibidores selectivos de PDE3 e inhibidores selectivos duales de PDE3/4. Los ejemplos de éstos son milrinona, un inhibidor selectivo de PDE3, así como zardaverina y benafentrina, ambos inhibidores selectivos duales de PDE3/4, que pueden representarse mediante las Fórmulas (0.0.4), (0.0.5), y (0.0.6), respectivamente:



Milrinona
(0.0.4)



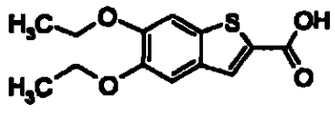
Zardaverina
(0.0.5)



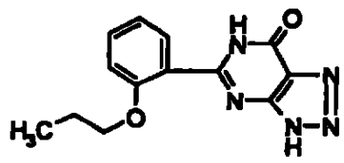
Benafentrina

(0.0.6)

Sin embargo, benafentrina da como resultado la broncodilatación únicamente cuando se administra por inhalación, y zardaverina produce únicamente una broncodilatación modesta y de corta duración. Milrinona, un agente cardiotónico, induce broncodilatación de corta duración y un ligero grado de protección contra la broncoconstricción inducida, pero tiene efectos adversos marcados, por ejemplo, taquicardia e hipotensión. Se han obtenido también resultados no satisfactorios con un inhibidor de PDE4 ligeramente selectivo, tibenelast, y un inhibidor selectivo de PDE5, zaprinast, que pueden representarse mediante las Fórmulas (0.07) y (0.0.8):



Tibenelast
(0.0.7)



Zaprinast

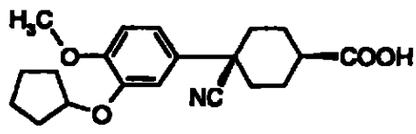
(0.0.8)

Se ha obtenido un mayor éxito relativo en la técnica con el descubrimiento y desarrollo de inhibidores de PDE4 más selectivos.

In vivo, los inhibidores de PDE4 reducen el influjo de eosinófilos a los pulmones de animales sometidos a pruebas de exposición a alérgenos reduciendo también la broncoconstricción y la respuesta bronquial elevada que ocurre después de la exposición

con alérgenos. Los inhibidores de PDE4 suprimen también la actividad de las células inmunitarias, incluyendo los linfocitos T $CD4^+$, monocitos, mastocitos, y basófilos; reducen el edema pulmonar; inhiben la neurotransmisión excitatoria no adrenérgica no colinérgica (eNANC); potencian la neurotransmisión inhibidora no adrenérgica no colinérgica (iNANC); reducen la mitogénesis del músculo liso de las vías respiratorias; e inducen la broncodilatación. Los inhibidores de PDE4 suprimen también la actividad de numerosas células inflamatorias asociadas a la patofisiología de la COPD, incluyendo monocitos/macrófagos, linfocitos T $CD8^+$, y neutrófilos. Los inhibidores de PDE4 reducen también la mitogénesis del músculo liso vascular, y potencialmente interfieren con la capacidad de las células epiteliales de las vías respiratorias de generar mediadores proinflamatorios. A través de la liberación de proteasas neutras e hidrolasas ácidas de sus gránulos, y la generación de especies de oxígeno reactivas, los neutrófilos contribuyen a la destrucción de tejidos asociada a la inflamación crónica, y están implicados además en la patología de trastornos tales como enfisema.

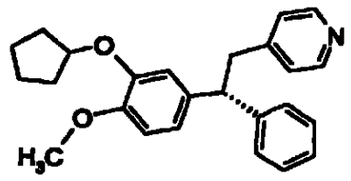
Los inhibidores selectivos de PDE4 que se han descubierto hasta la fecha proporcionan ventajas terapéuticas que incluyen SB-207.499, identificadas como ARIFLO®, que pueden representarse mediante la Fórmula (0.1.9):



SB-207,499 (0.1.9)

SB-207.499 administrado oralmente en dosis de 5, 10 y 15 mg *b.i.d.*, ha producido aumentos significativos de FEV_1 (volumen expiratorio máximo en 1 segundo) comparado con placebo en la semana 2 de un estudio que implica un gran

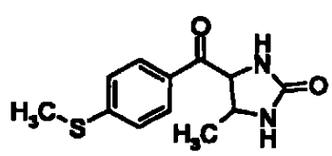
número de pacientes. Otro inhibidor potente, selectivo de PDE4, CDP840, ha demostrado la supresión de las reacciones tardías a un alérgeno inhalado después de 9,5 días de la administración oral con dosis de 15 y 30 mg en un grupo de pacientes con asma bronquial. CDP840 puede representarse mediante la Fórmula (0.0.9):



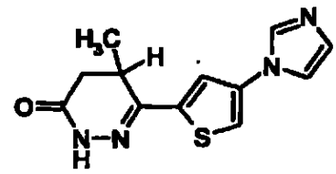
CDP840 (0.0.9)

Las PDE se han investigado también como terapia potencial para las enfermedades pulmonares obstructivas incluyendo COPD. En un amplio estudio de SB-207.499 en pacientes con COPD, el grupo de pacientes que recibían 15 mg *b.i.d.* ha experimentado una mejora progresiva en FEV_1, alcanzando una diferencia media máxima comparada con el placebo de 160 ml en la semana 6, lo que representa una mejora del 11%. Véase Compton y cols., "The efficacy of Ariflo (SB207499), a second generation, oral PDE4 inhibitor, in patients with COPD, "*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159, 1999. Se ha observado que los pacientes con COPD grave presentan hipertensión pulmonar, y se ha logrado reducir la presión arterial pulmonar media en condiciones clínicas mediante la administración oral de los inhibidores selectivos de PDE3 milrinona y enoximona. Se ha demostrado también que la enoximona reduce la resistencia de las vías respiratorias en pacientes hospitalizados con COPD descompensada. Véase Leeman y cols., *Chest* 91 662-6, 1987. Usando la inhibición selectiva de PDE3 mediante motapizona y la inhibición selectiva de PDE5 mediante zaprinast, se ha demostrado que la inhibición combinada de PDE 3 y 5 ejerce una relajación de los anillos arteriales pulmonares que corresponde ampliamente con el

patrón de isozimas PDE hallado en el músculo liso de las arterias pulmonares. Véase Rabe y cols., *Am. J. Physiol.* **266** (LCMP 10): L536-L543, 1994. Las estructuras de milrinona y zaprinast se muestran anteriormente como las Fórmulas (0.0.4) y (0.0.8), respectivamente. Las estructuras de enoximona y motapizona pueden representarse mediante las Fórmulas (0.0.10) y (0.0.11) respectivamente:

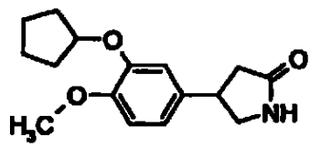


Enoximona
(0.0.10)

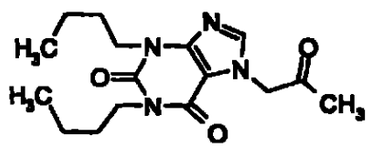


Motapizona (0.0.11)

Pueden usarse los efectos de los inhibidores de PDE4 sobre diversas respuestas inflamatorias celulares como base para la caracterización y selección de inhibidores para estudios adicionales. Estos efectos incluyen la elevación de AMPc y la inhibición de la producción de superóxido, desgranulación, quimiotactismo, y la liberación del factor necrosante tumoral alfa (TNFα) en los eosinófilos, neutrofilos y monocitos. Los inhibidores de PDE4 pueden inducir la emesis, es decir, las náuseas y vómitos que, como era de esperar, es un efecto adverso. El efecto adverso de emesis se hizo evidente cuando se investigaron los inhibidores de PDE4 por primera vez para analizar indicaciones del SNC tales como depresión, cuando se usaron rolipram y denbufilina en ensayos clínicos. Rolipram y denbufilina pueden representarse mediante las Fórmulas (0.0.12) y (0.0.13) respectivamente:

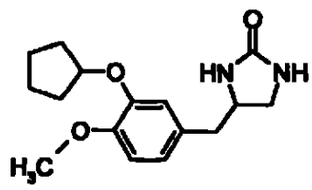


Rolipram
(0.0.12)



Denbufilina
(0.0.13)

El/Los mecanismo(s) mediante el/los cual(es) los inhibidores de PDE4 pueden potencialmente inducir emesis es/son inciertos, pero un estudio del inhibidor de PDE4 Ro-20-1724 sugiere que las nauseas y vómitos son mediados, al menos en parte, por los centros de emesis del cerebro. Los efectos adversos gastrointestinales pueden estar provocados por efectos locales, por ejemplo, rolipram es un estimulador muy potente de la secreción ácida de las células gástricas parietales, y el exceso de ácido resultante, al producir irritación local, puede exacerbar las alteraciones gastrointestinales. Ro-20-1724 puede representarse mediante la Fórmula (0.0.14):

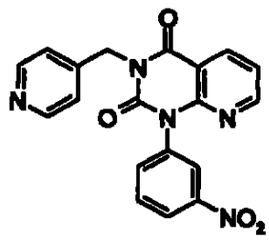


Ro-20-1724 (0.0.14)

Los esfuerzos para minimizar o eliminar los efectos adversos mencionados anteriormente asociados a veces a los inhibidores de PDE4 han incluido la creación de inhibidores que no penetran en el sistema nervioso central, y la administración de inhibidores de PDE4 mediante inhalación en lugar de oralmente.

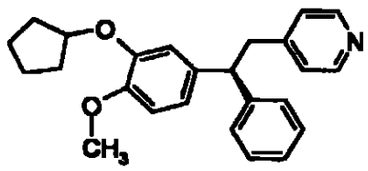
Con respecto a los subtipos de PDE4, A, B, C, y D, se ha observado que PDE4C es habitualmente menos sensible a todos los inhibidores; mientras que, con respecto a los subtipos A, B y D, no existen todavía pruebas claras de la especificidad inhibidora, que se define como una diferencia de 10 veces en los valores de CI_{50}. Aunque la mayoría de los inhibidores, especialmente RS-25.344, son más potentes contra PDE4D,

esto no equivale a selectividad. RS-25.344 puede representarse mediante la Fórmula (0.0.15):



RS-25,344 (0.0.15)

Por otra parte, hay un efecto estereoselectivo sobre la elevación de AMPc en una gama de tipos celulares, que se ha demostrado con los resultados de una investigación sobre CDP840, que se muestra anteriormente como la Fórmula (0.0.9), y su enantiómero menos activo CT-1731, que se representa mediante la Fórmula (0.0.16):



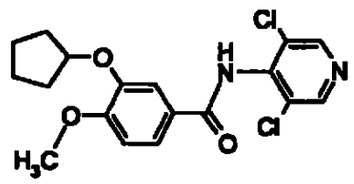
CT-1731 (0.0.16)

Se ha sabido durante algún tiempo que rolipram tenía la capacidad de interactuar con un sitio de unión de afinidad elevada en las membranas cerebrales, y se estableció posteriormente en la técnica que este sitio de unión de rolipram de afinidad elevada (S_r), que es diferente del sitio catalítico (S_c), existe en una PDE4A recombinante truncada y en un recombinante PDE4B de longitud completa. Más recientemente, se ha identificado S_r en los cuatro subtipos de PDE4. Véase Hughes y cols., *Drug Discovery Today* **2(3)** 89-101, 1997. La presencia de S_r parece tener un efecto profundo sobre la

capacidad de ciertos inhibidores tales como rolipram RS-25.344 de inhibir la actividad catalítica de las isozimas PDE4.

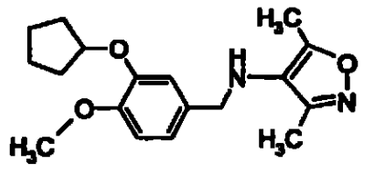
El impacto de los restos sobre la unión del inhibidor es también significativo. Se ha demostrado que la sustitución de un único aminoácido (aspartato por alanina) en la región catalítica de PDE4B es crítica para la inhibición con rolipram, y esto parece ser un efecto de clase porque los inhibidores relativos RP-73.401 y Ro-20-1724 también pierden potencia sobre la enzima mutante. Sin embargo, en el momento actual no se comprende completamente el papel de la unión de los inhibidores al S_c o al S_r, en términos de la elevación de AMPc y la inhibición de las respuestas celulares.

En estudios con cobayas, se ha observado que RP-73.401 es activo en (1) la inhibición de eosinofilia y peroxidasa eosinófila pulmonar inducida por antígenos (EPO), Banner, K.H., "The effect of selective phosphodiesterase inhibitors in comparison with other anti-asthma drugs on allergen-induced eosinophilia in guinea-pig airways", *Pulm. Pharmacol.* 8 37-42, 1995; (2) eosinofilia inducida por antígenos en el lavado broncoalveolar (BAL), Raeburn y cols., "Anti-inflammatory and bronchodilator properties of RP73401, a novel and selective phosphodiesterase Type IV inhibitor", *Br. J. Pharmacol.* 113 1423-1431, 1994; (3) eosinofilia de las vías respiratorias y factor activador de plaquetas (PAF)- inducidas por antígenos e hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por ozono (AHR), Karlsson y cols., "Anti-inflammatory effects of the novel phosphodiesterase IV inhibitor RP73401" *Int. Arch. Allergy Immunol.* 107 425-426, 1995; y (4) eosinofilia pleural inducida por IL-5. El desarrollo de RP-73.401, piclamilast, ha sido interrumpido. Piclamilast puede representarse mediante la Fórmula (0.0.17):



Piclamilast (RP-73,401) (0.0.17)

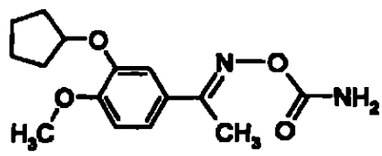
Una serie relacionada de compuestos está representada por RPR-132294 y RRP-132703, que se ha demostrado en los estudios con ratas, que tienen actividad en la inhibición del broncoespasmo inducido por antígenos; Escott y cols., "Pharmacological profiling of phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors and analysis of the therapeutic ratio in rats and dogs", *Br. J. Pharmacol.* **123** (Proc. Suppl.) 40 P, 1998; y Thurairatnam y cols., "Biological activity and side effect profile of RPR-132294 y RPR-132703 - novel PDE4 inhibitors", *XVth EFMC Int. Symp. Med. Chem.*, 1998. La estructura de RPR-132294 puede representarse mediante la Fórmula (0.0.18):



RPR-132294

(0.0.18)

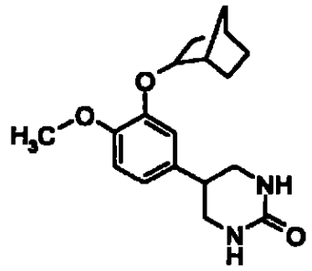
Otro compuesto cuyo desarrollo ha sido interrumpido es WAY-PDA-641, filaminast que, en estudios en perros, se ha observado que es activo en la inhibición de la broncoconstricción inducida por seratonina. Filaminast puede representarse mediante la Fórmula (0.0.19):



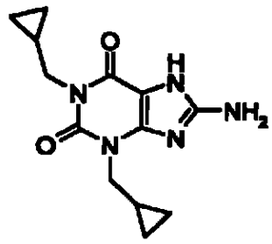
Filaminast (WAY-PDA-641)

(0.0.19)

Se ha sugerido en la técnica que los inhibidores de PDE4 que tienen una afinidad elevada en S_r pueden correlacionarse con emesis y aumento de la secreción de ácido gástrico. RS-23.544, RP-73.401, y CP-80.633 producen emesis y tienen una afinidad elevada en el S_r. CDP840 y SB-207.499 tienen un afinidad comparativamente baja en el S_r, pero CDP840 tiene una potencia significativamente mayor en el S_c que la que tiene SB-207.499. Se ha demostrado que CDP840 proporciona una inhibición significativa de la respuesta tardía en el tratamiento del asma sin ningún efecto adverso de nauseas o cefalea. Otro inhibidor de PDE4 que se ha demostrado que tiene efectos adversos de nauseas y vómitos es BRL-61.063, también denominado cipamfilina, que se describe a continuación. El desarrollo de CDP840 ha sido interrumpido, mientras que CP-80.633, atizoram, ha continuado hasta los estudios clínicos. CP-80.633 y BRL-61.063 pueden representarse mediante las Fórmulas (0.0.20) y (0.1.12), respectivamente:



Atizoram (CP-80,633)
(0.0.20)

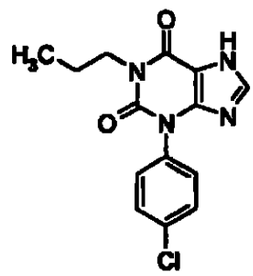


Cipamfilina (BRL-61,063)

(0.1.12)

Otro compuesto que está en desarrollo es LAS-31025, arofilina, que se ha

observado, en estudios en cobayas, que es activo en la inhibición de la broncoconstricción inducida por antígenos; Beleta, B. J., "Characterization of LAS31025: a new selective PDE IV inhibitor for bronchial asthma," *Third Int. Conf. On Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase: From Genes to Therapies,* Glasgow, UK, 1996, Resumen 73. LAS-31205, arofilina, puede representarse mediante la Fórmula (0.0.21):



Arofilina LAS-31025)

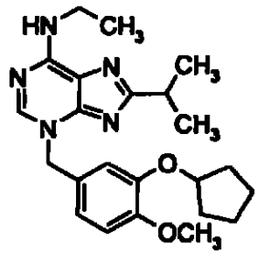
(0.0.21)

Un número de inhibidores de PDE4 han continuado en su desarrollo. Por ejemplo, se han determinado los efectos de V-11294A sobre la liberación de TNF *ex vivo* estimulada por LPS y la proliferación de linfocitos inducida por PHA en un estudio aleatorio, de doble ciego controlado por placebo que ha encontrado que una dosis oral de 300 mg es efectiva para reducir los niveles de TNF y la proliferación de linfocitos; Landells y cols., "Oral administration of the phosphodiesterase (PDE) 4 inhibitor, V11294A inhibits ex-vivo agonist-induced cell activation", *Eur. Resp. J.* 12 (Supl. 28) 362s, 1998; y Gale y cols., "Pharmacodynamic-pharmacokinetic (PD/PK) profile of the phosphodiesterase (PDE) 4 inhibitor, V11294A, in human volunteers", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159 A611, 1999.

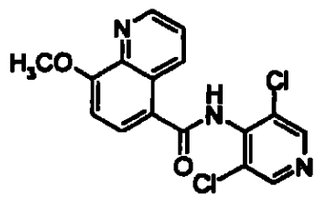
El compuesto D4418 ha sido administrado a voluntarios sanos en un estudio de Fase I de dosis aumentada única, aleatorio, controlado por placebo; Montana y cols., "Activity of D4418, a novel phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, effects in cellular and animal models of asthma and early clinical studies" *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*

159 A108, 1999. D4418 es un inhibidor de PDE4 moderadamente potente con una CI_{50} de 200 nM. Tiene una absorción oral buena; una dosis de 200 mg proporciona una C_{max} en plasma de 1,4 μg/ml. Se ha interrumpido el desarrollo de D4418 debido a su potencia moderada, y se ha sustituido por el candidato D4396 en desarrollo preclínico.

V-11294A y D4418 pueden representarse mediante las Fórmulas (0.0.22) y (0.0.23), respectivamente:



V-11294A
(0.0.22)

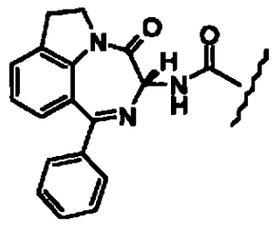


D4418

(0.0.23)

Se ha evaluado otro compuesto, CI-1018 en 54 sujetos y no se informó de afectos adversos en dosis de hasta 400 mg; Pruniaux y cols., "The novel phosphodiesterase inhibitor CI-1018 inhibits antigen-induced lung eosinophilia in sensitized brown-norway rats - comparison with rolipram," *Inflammation* S-04-6, 1999. Se ha demostrado que CI-1018 tiene una biodisponibilidad oral buena (57% en la rata) y buena potencia oral con un DE_{50} de 5 mg/kg en esa misma especie. CI-1018 es un inhibidor relativamente débil de PDE4 con una CI_{50} de 1,1 μM en células U937. Se ha identificado también CI-1018, o se asociado o se ha relacionado estrechamente en estructura a PD-168787, que en estudios en la rata se ha demostrado que posee actividad en la inhibición de la eosinofilia inducida por antígenos; Pascal y cols, "Synthesis and structure-activity relationships of 4-oxo-1-phenyl-3,4,6,7-tetrahydro-[1,4]-

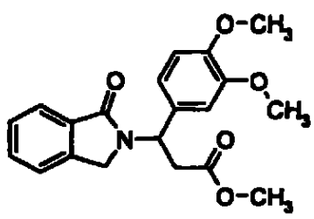
diazepino[6,7,1-hi]indolines: novel PDE4 inhibitors", 215th ACS, Dallas, USA, MEDI 50, 1998. Las estructuras inferidas para CI-1018 y PD-168787 pertenecen a una clase de diazepinona cuyo núcleo puede estar representado por la Fórmula (0.0.24):



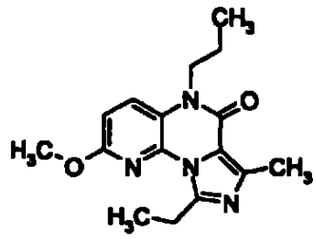
(0.0.24)

Los compuestos mencionados anteriormente han sido evaluados también en modelos animales que demuestran su actividad de inhibición de PDE4. Por ejemplo, en estudios en cobayas se ha observado que V-11294A es activo en la inhibición de la broncoconstricción inducida por antígenos; Cavalla y cols., "Activity of V11294A, a novel phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in cellular and animal models of asthma," *Amer. J. Respir. Crit. Care Med,* 155 A660, 1997. En estudios en cobayas se ha hallado que D4418 es activo en la inhibición de la broncoconstricción temprana y tardía inducida por antígenos y eosinofilia BAL; Montana y cols, referencia anterior. En estudios en ratas, se ha observado que CI-1018 es activo en la inhibición de la eosinofilia inducida por antígenos; Burnouf y cols., "Pharmacology of the novel phosphodiesterase Type 4 inhibitor, CI-1018", *215th ACS Nat. Meeting*, MEDI 008, 1998.

Otros compuestos que han çontinuado en su desarrollo incluyen CDC-3052, D-22888, YM-58997, y roflumilast, que pueden representarse mediante las Fórmulas (0.0.27), (0.0.28), (0.0.29), y (0.0.30), respectivamente:



CDC-3052
(0.0.27)

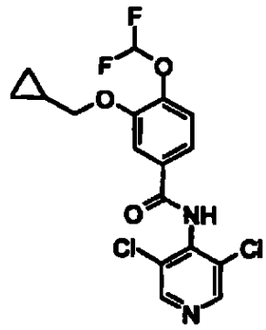


D-22888

(0.0.28)



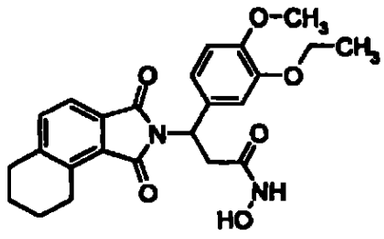
YM-58977
(0.0.29)



Roflumilast

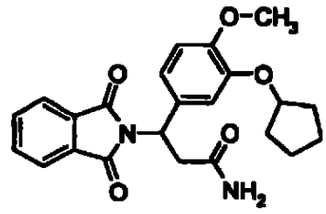
(0.0.30)

Se ha interrumpido el desarrollo de CDC-3052, pero ha sido sucedido por inhibidores muy potentes de PDE4 tales como el compuesto representado por la Fórmula (0.0.31), y por el compuesto antiinflamatorio CDC-801 representado mediante la Fórmula (0.0.32), respectivamente:



(0.0.31)

CDC-801

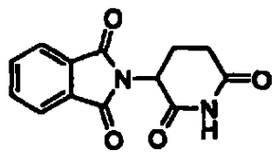


(0.0.32)

Se informa que el compuesto de Fórmula (0.0.32) tiene valores de CI_{50} de 42

pM y 130 nM como inhibidor de PDE4 y de la producción de TNF, respectivamente; Muller y cols., "N-Phthaloyl beta-aryl-beta-amino derivatives: Potent TNF-alpha and PDE4 inhibitors", *217th American Chemical Society*, Annheim, Alemania, MEDI 200, 1999; y Muller y cols., "Talidomide analogs and PDE4 inhibition", Bioorg. Med. Chem. Letts. 8 2669-2674, 1998.

CDC-801 es de una serie de compuestos basados en talidomida y ha sido desarrollado primordialmente para mejorar la actividad de la talidomida como inhibidor de TNF-α para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. La talidomida puede representarse mediante la Fórmula (0.0.33):



Talidomida

(0.0.33)

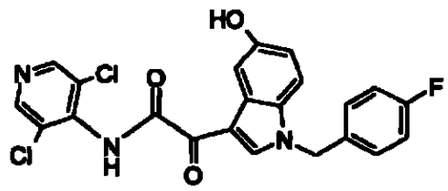
También se ha estudiado CDC-801 para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, una enfermedad inflamatoria granulomatosa crónica de etiología desconocida que comúnmente implica al ileón terminal, con cicatrices y engrosamiento de la pared intestinal que frecuentemente lleva a la obstrucción intestinal y formación de fístulas y abscesos. La enfermedad de Crohn tiene una alta tasa de recurrencia después del tratamiento.

YM-58997 tiene un valor de CI_{50} de 1,2 nM contra PDE4; Takayama y cols., "Synthetic studies on selective Type IV phosphodiesterase (PDE IV) inhibitors ", 214th *American Chemical Society*, Las Vegas, USA, MEDI 245, 1997. YM-58997 tiene una estructura de 1,8-naftiridin-2-ona, al igual que YM-976.

Se ha estudiado el roflumilast para el tratamiento de COPD y asma, y tiene un

valor de CI_{50} de 3,5 nM en modelos estándar de asma *in vitro* en cobayas. También se ha descrito el uso de roflumilast y un tensioactivo para el tratamiento del síndrome disneico agudo del adulto (ARDS).

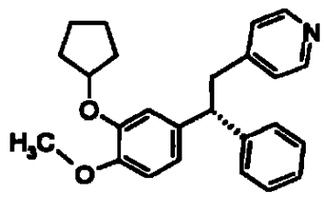
Se ha demostrado que AWD-12.281, que se denomina ahora loteprednol, es activo en un modelo de rinitis alérgica en rata, como se describe más adelante en una sección que trata de la rinitis alérgica y el uso de inhibidores de PDE4 para tratarla. AWD-12.281 puede representarse mediante la Fórmula (0.0.34):



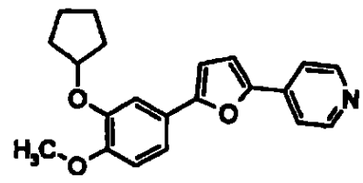
Loteprednol (AWD-12,281)

(0.0.34)

Los compuestos relacionados en estructura con CPD840, que se muestran anteriormente con la Fórmula (0.0.9), incluyen L-826.141, que se ha informado que son activos en un modelo de bronquitis en rata; Gordon y cols., "Anti-inflammatory effects of a PDE4 inhibitor in a rat model of chronic bronchitis", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **159** A33, 1999. Otro compuesto similar está relacionado en estructura con los descritos por Perrier y cols., "Substituted furans as inhibitors of the PDE4 enzyme," *Bioorg. Med. Chem. Letts.* **9** 323-326, 1999, y está representado por la Fórmula (0.0.35):

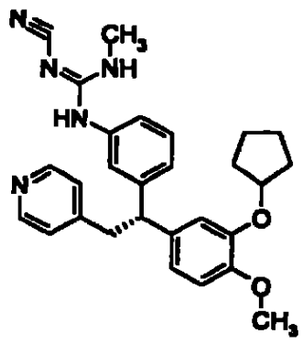


CDP840
(0.0.9)



(0.0.35)

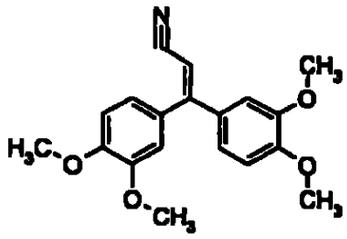
Otros compuestos que se ha observado que son inhibidores muy potentes de PDE4 son los representados por las Fórmulas (0.0.36), (0.0.37), y (0.0.38):



(0.0.36)

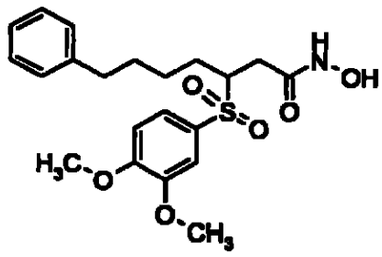


(0.0.37)

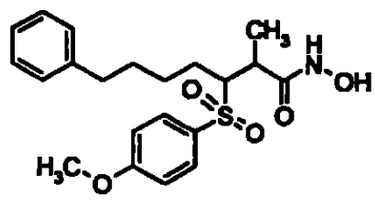


(0.0.38)

Se han creado compuestos que combinan la actividad de inhibición de PDE4 y de metaloproteinasa de matriz (MMP) en una única molécula; Groneberg y cols., "Dual inhibition of phosphodiesterase 4 and matrix metalloproteinases by an (arylsulfonyl)hydroxamic acid template", *J. Med. Chem.* 42(4) 541-544, 1999. Las siguientes Fórmulas (0.0.39) y (0.0.40) representan dos ejemplos de tales compuestos:



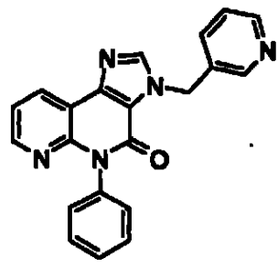
(0.0.39)



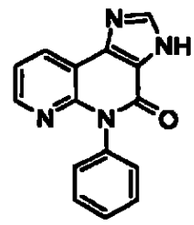
(0.0.40)

Los valores de CI_{50} respectivos de los compuestos de Fórmulas (0.1.36) y (0.1.37) usando un ensayo de PDE4 de macrófagos en cobayas fueron 1 nM y 30 nM.

En estudios en cobayas se ha demostrado que los compuestos que se identifican como KF19514 y KF17625 tienen actividad en la inhibición de los siguientes: broncoconstricción inducida por histamina e inducida por antígenos; eosinofilia pulmonar inducida por PAF y eosinofilia BAL inducida por antígenos; AHR inducida por acetilcolina (ACh); eosinofilia y neutrofilia BAL, y AHR inducidas por PAF; broncoespasmo inducido por antígenos; y broncoconstricción anafiláctica; Fujimura y cols., "Bronchoprotective effects of KF-19514 and cilostazol in guinea-pigs *in vivo*", *Eur. J. Pharmacol.* **327** 57-63, 1997; Manabe y cols., referencia anterior; Manabe y cols., "KF19514, a phosphodiesterase 4 and 1 inhibitor, inhibits PAF-induced lung inflammatory responses by inhaled administration in guinea-pigs", *Int. Arch, Allergy Immunol.* **114** 389-399, 1997; Suzuki y cols., "New bronchodilators. 3. Imidazo[4,5-c][1,8]naphthyridin-4(5H)-ones," *J. Med. Chem.* **35** 4866-4874, 1992; Matsuura y cols., "Substituted 1,8-naphthyridin-2(1H)-ones as selective phosphodiesterase IV inhibitors," *Biol. Pharm. Bull* **17** (4) 498-503, 1994; y Manabe y cols., "Pharmacological properties of a new bronchodilator, KF17625," *Jpn. J. Pharmacol.* **58** (Supl. 1) 238P, 1992. KF19514 y KF17625 pueden representarse mediante las Fórmulas (0.0.41) y (0.0.42):

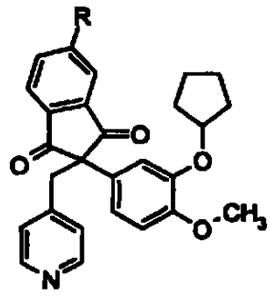


KF19514
(0.0.41)



KF17625 (0.0.42)

La potencia y la falta de tmesis reseñada en una serie de indandionas sugieren que la hipótesis que ha relacionado los efectos secundarios tales como la emesis con la relación de afinidad por la enzima PDE4 relativa a la del sitio de unión de afinidad elevada de rolipram (HARBS) es errónea. Tales indandionas pueden representarse mediante las Fórmulas (0.0.43) y (0.0.44):

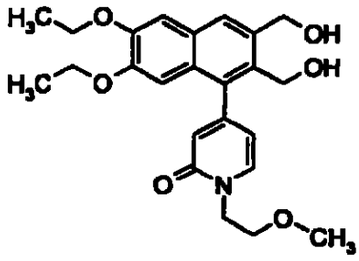


R = Benciloxi (0.0.43)

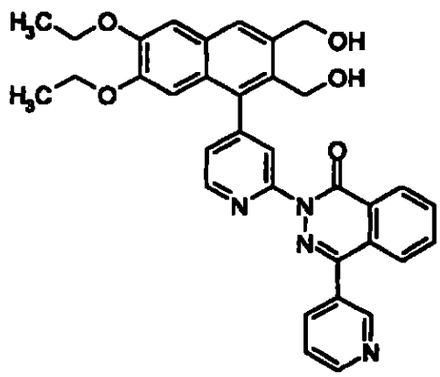
R = [1,4']-piperidinil-1'-carboniloxi (0.0.44)

Hasta ahora los inhibidores de PDE4 que se han creado entran en un número significativo de clases diferentes en lo que respecta a sus estructuras químicas. Tales clases han sido tan diversas como las fenantridinas y naftiridinas. Una clase de inhibidores de PDE4 son los lignanos tales como T-440, que se ha demostrado que tiene actividad en la inhibición de los siguientes: broncocostricción temprana inducida por antígenos, histamina, LTD4, U-46619, ACh, neuroquinina A, y endotelina-1;

bronconstricción temprana y tardía inducida por alérgenos y eosinofilia BAL; y AHR inducida por ozono y lesiones epiteliales de las vías respiratorias. La optimización de la potencia inhibidora sobre PDE4 de tales compuestos ha llevado al descubrimiento de T-2585, uno de los inhibidores más potentes de PDE4 descritos hasta la fecha con un valor de CI_{50} de 0,13 nM contra la PDE4 de pulmón en cobaya. T-440 y T-2585 pueden representarse mediante las Fórmulas (0.0.45) y (0.0.46):

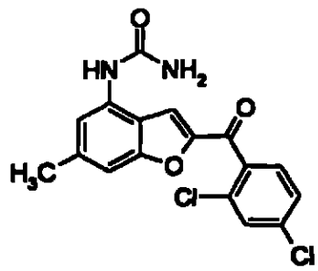


T-440
(0.0.45)



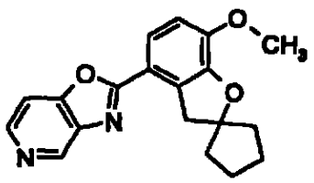
T-2585
(0.0.46)

Otra clase de inhibidores de PDE4 consiste en benzofuranos y benzotiofenos. En particular, se han utilizado anillos de furano y cromano como sucedáneos del ciclopentiléter del farmacóforo rolipram. Un ejemplo de un compuesto así es uno que está aparentemente relacionado en estructura a BAY 19-8004, y que puede representarse mediante la Fórmula (0.0.47):



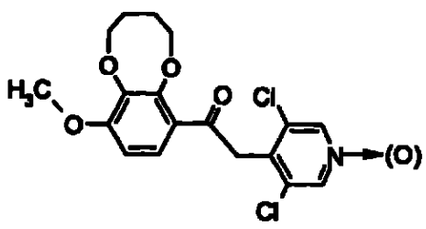
(0.0.47)

Se ha informado de otro compuesto tipo benzofurano que tiene un valor de CI_{50} de 2,5 nM, y puede representarse mediante la Fórmula (0.0.48):



(0.0.48)

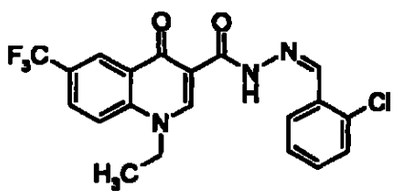
Un compuesto con una estructura relacionada, que no es, sin embargo, un benzofurano, se caracteriza por un anillo de dioxicina condensado y se informa de que produce casi una inhibición completa de la PDE4 de la tráquea canina a una concentración 100 nM. Este compuesto puede representarse mediante la Fórmula (0.0.49):



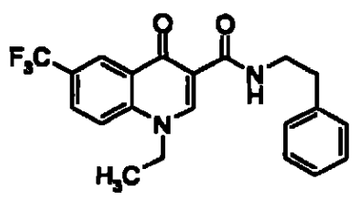
(0.0.49)

Las quinolinas y quinolonas son otra clase de estructuras inhibidoras de PDE4, y

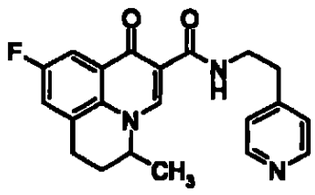
sirven como sucedáneo del resto catecol de rolipram. Este compuesto y dos compuestos de estructura similar pueden representarse mediante las Fórmulas (0.0.50), (0.0.51), y (0.0.52):



(0.0.50)

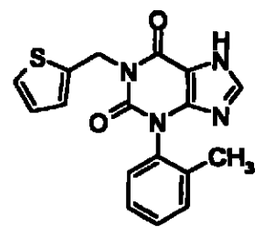


(0.0.51)



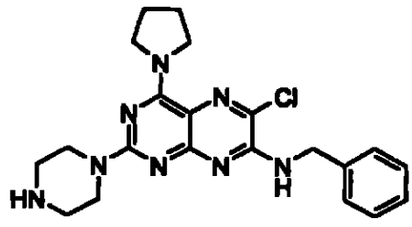
(0.0.52)

Las purinas, xantinas, y pteridinas representan otras clases adicionales de compuestos químicos a los que pertenecen los inhibidores de PDE4 descritos hasta ahora en la técnica. El compuesto V-11294A descrito anteriormente y representado por la Fórmula (0.0.22), es una purina. Se ha descrito en la técnica un inhibidor de PDE4 que es un compuesto de xantina, la clase de compuestos a los que pertenece la teofilina; Montana y cols., "PDE4 inhibitors, new xanthine analogues", *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 8 2925-2930, 1998. El compuesto de xantina puede representarse mediante la Fórmula (0.0.54):



(0.0.54)

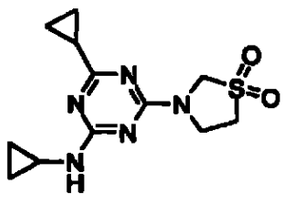
Se ha demostrado que un inhibidor potente de PDE4 que pertenece a la clase de compuestos de pteridina tiene un valor de CI_{50} de 16 nM contra una PDE4 derivada de células tumorales e inhibe el crecimiento de células tumorales en concentraciones micromolares; Merz y cols., "Synthesis of 7-Benzylamino-6-chloro-2-piperazino-4-pyrrolidinopteridina and novel derivatives free of positional isomers. Potent inhibitors of cAMP-specific phosphodiesterase and of malignant tumor cell growth," *J. Med. Chem.* **41** (24) 4733-4743, 1998. El inhibidor de PDE4 de tipo pteridina puede representarse mediante la Fórmula (0.0.55):



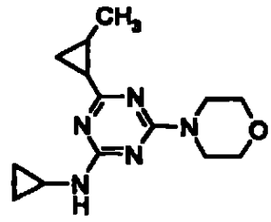
(0.0.55)

Las triazinas representan otra clase adicional más de compuestos químicos a los que pertenecen los inhibidores de PDE4 que han sido descritos en la técnica hasta ahora. Se han descrito dos triazinas así que presentan actividad broncodilatadora y son agentes relajantes potentes en un modelo de tráquea en cobaya. Estos compuestos, que pueden representarse mediante las Fórmulas (0.0.56) y (0.0.57) a continuación, son también

inhibidores de PDE4 moderadamente potentes con valores de CI_{50} de 150 y 140 nM, respectivamente:



(0.0.56)

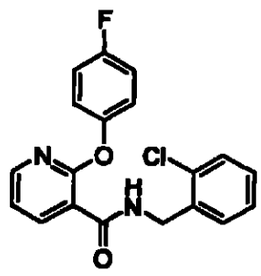


(0.0.57)

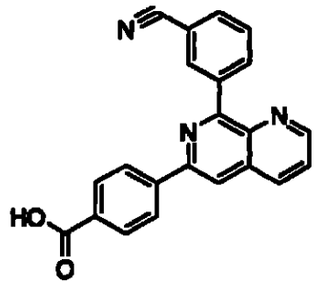
Una triazina que tiene una estructura que se asume que está íntimamente relacionada a la de los compuestos de Fórmulas (0.0.56) y (0.0.57) es UCB-29936, que se ha demostrado que tiene actividad en un modelo murino de choque séptico; Danhaive y cols, "UCB29936, a selective phosphodiesterase Type IV inhibitor: therapeutic potencial in endotoxic shock", *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 159 A611, 1999.

Se han realizado esfuerzos también en la técnica para mejorar la selectividad de los inhibidores de PDE4 con respecto a los subtipos A a D descritos más arriba. Actualmente hay cuatro isoformas (subtipos) conocidos de la isozima PDE4, que comprenden siete variantes de procesamiento, descritas también más arriba. El ARNm de la isoforma PDE4D se expresa en las células inflamatorias tales como neutrófilos y eosinófilos, y se ha sugerido en la técnica que los inhibidores selectivos de PDE4 D proporcionarán una buena eficacia clínica con efectos secundarios reducidos. Se ha descrito un derivado de nicotinamida que presenta selectividad en la inhibición de la isoforma PDE4D; documento WO 98/45268; así como un derivado de naftiridina que se informa que es un inhibidor selectivo de PDE4D; documento WO 98/18796. Estos compuestos pueden representarse mediante las Fórmulas (0.0.58) y (0.0.59),

respectivamente:

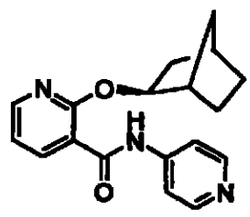


(0.0.58)

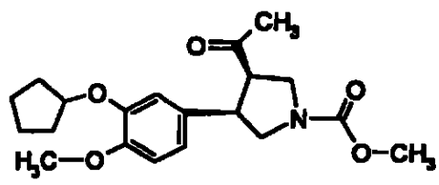


(0.0.59)

Se ha descrito otro compuesto de nicotinamida en la técnica que puede ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades del SNC tales como la esclerosis múltiple; documento GB-2327675; y se ha descrito en la técnica un derivado de rolipram que es un inhibidor de PDE4 que se une con igual afinidad tanto a los sitios catalíticos como a los sitios HARB de la PDE4B2B humana; Tian y cols., "Dual inhibition of human Type 4 phosphodiesterase isostates by (*R,R*)-(+/-)-methyl-3-acetyl-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxyphenyl]-3-methyl-1-pyrrolidine carboxylate," *Biochemistry* 37(19) 6894-6904, 1998. El derivado de nicotinamida y el derivado de rolipram pueden representarse mediante las Fórmulas (0.0.60) y (0.0.61), respectivamente:



(0.0.60)



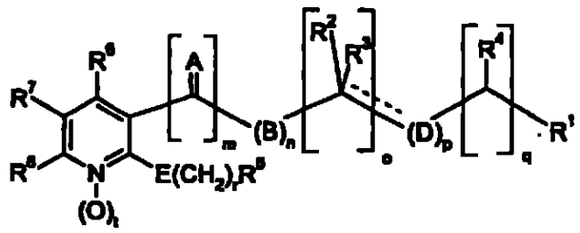
(0.0.61)

Puede encontrarse información adicional de los antecedentes relativa a las

isozimas PDE4 en publicaciones disponibles en la técnica, por ejemplo, Norman, "PDE4 inhibitors 1999," *Exp. Opin. Ther. Patents* 9(8) 1101-1118, 1999 (Ashley Publications Ltd.); y Dyke y Montana, "The therapeutic potencial of PDE4 inhibitors," *Exp. Opin. Invest. Drugs* 8(9) 1301-1325, 1999 (Ashley Publications Ltd.).

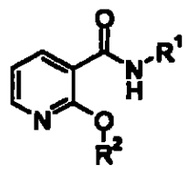
3.0 DESCRIPCIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

El documento WO 98/45268 (Marfat y cols.), publicado el 15 de octubre de 1998, describe derivados de nicotinamida que tienen actividad como inhibidores selectivos de la isozima PDE4D. Estos inhibidores selectivos están representados por la Fórmula (0.1.1):



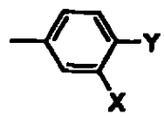
(0.1.1)

La patente de EE.UU. US 4.861.891 (Saccomano y cols.), expedida el 29 de agosto de 1989, describe derivados de nicotinamida que funcionan como inhibidores independientes de calcio de c-AMP fosfodiesterasa de utilidad como antidepresivos, de Fórmula (0.1.2):



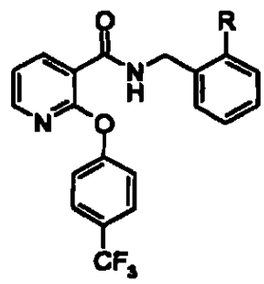
(0.1.2)

El núcleo de nicotinamida de un compuesto típico descrito en esta patente está unido directamente al grupo R^1, que se define como 1-piperidilo, 1-(3-indolil)etilo, alquilo C_1-C_4, fenilo, 1-(1-feniletilo), o bencilo opcionalmente monosustituido con metilo, metoxi, cloro o fluoro. El sustituyente R^2 es biciclo[2.2.1]hept-2-ilo o



donde Y es H, F, o Cl; y X es H, F, Cl, OCH_3, CF_3, CN, COOH, -C(=O)alcoxi C_1-C_4, $NH(CH_3)C(=O)$-(metilcarbamoilo) o $N(CH_3)_2C(=O)$-(dimetilcarbamoílo).

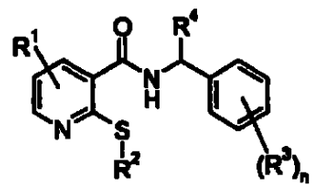
El documento US 4.692.185 (Michaely y cols.) describe herbicidas tales como los de Fórmula (0.1.3):



(0.1.3)

donde R es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, o halo.

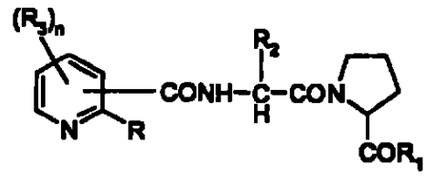
El documento EP 550 900 (Jesche y cols.) describe herbicidas y nematicidas vegetales de Fórmula (0.1.4):



(0.1.4)

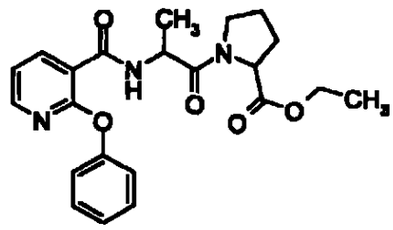
donde n es 0-3; R^1 se selecciona de numerosos grupos, pero habitualmente es H, 6-CH_3, o 5-Cl; R^2 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo; R1 y R2 son halo, CN, NO_2, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, ariloxi, o ariltio; y R^4 es alquilo.

El documento EP 500 989 (Mol y cols) describe inhibidores Fórmula (0.1.5):



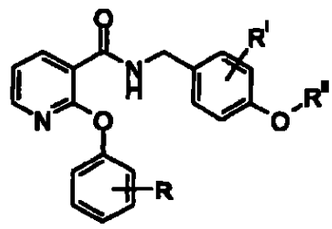
(0.1.5)

donde n es 0-3; R es OH, SH, COOH, NH_2, halo, OR_4, SR_4, $COOR_4$, NHR_4 o $N(R_4)_2$, donde R_4 es alquilo inferior, arilo opcionalmente sustituido, o acilo; R_1 es OH, alcoxi inferior, arilalcoxiinferior opcionalmente sustituido, ariloxi, o amino disustituido; R_2 es alquilo inferior, aminoalquilo inferior; R1 y R2 son halo, NO_2, alquilo inferior, halo alquilo inferior, arilalquilo inferior, o arilo. Las realizaciones específicas descritas incluyen compuestos tales como el de Fórmula (0.1.6):



(0.1.6)

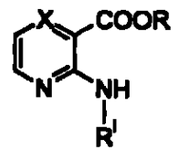
El documento FR 2.140.772 (Aries) describe compuestos que se afirma tienen utilidad como analgésicos, tranquilizantes, antipiréticos, antiinflamatorios, y antirreumáticos, de Fórmula (0.1.7):



(0.1.7)

donde R es 1 o 2 sustituyentes elegidos de alquilo inferior, trihalometilo, alcoxi, y halo; R' es H o alquilo; y R'' es hidrógeno o alquilo.

El documento JP 07 304775 (Otsuka y cols.) describe derivados de naftiridina y piridopirazina que tienen acción antiinflamatoria, inmunomoduladora, analgésica, antipirética, antialérgica, y antidepresiva. Se describen también intermedios de Fórmula (0.1.8):

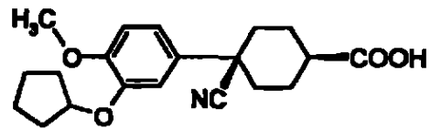


(0.1.8)

donde X puede ser CH, y R y R' son cada uno alquilo inferior.

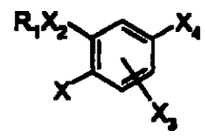
Con respecto a las descripciones de las patentes y solicitudes de patente publicadas identificadas anteriormente, se apreciará que únicamente la descripción del documento WO 98/45268 (Marfat y cols.) trata de la inhibición de isozimas PDE4. El estado de la técnica contiene también información que se refiere a compuestos totalmente diferentes en estructura química a los de Fórmula (1.0.0) de la presente invención, pero que, por otra parte, poseen una actividad biológica similar a la de los compuestos de Fórmula (1.0.0). Las patentes y solicitudes de patente publicadas representativas que describen dicha información se ilustran más adelante.

Los documentos US 5.552.438; US 5.602.157; y US 5.614.540 (todos de Christensen), que comparten la misma fecha de prioridad, 2 de abril de 1992, se refieren a un agente terapéutico identificado como ARIFLO®, que es un compuesto de Fórmula (0.1.9) y se denomina como se indica a continuación:



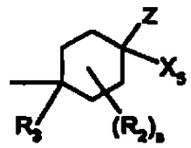
ARIFLO®
Ácido cis-[4-ciano-4-(3-ciclopentil-oxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico (0.1.9)

El compuesto de Fórmula (0.1.9) entra dentro del alcance del documento US 5.552.438 que describe un género de compuestos de Fórmula (0.1.10):



(0.1.10)

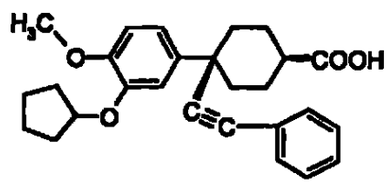
donde R_1 = -$(CR_4R_5)_rR_6$ donde r = 0 y R_6 = cicloalquilo C_{3-6}; X = YR_2 donde Y = O y R_2 = -CH_3; X_2 = O; X_3 = H; y X_4 = un resto de Fórmula parcial (0.1.10.1)



(0.1.10.1)

donde X_5 = H; s = 0; R_1 y R_2 = CN; y Z = $C(O)OR_{14}$ donde R_{14} = H. Las descripciones de los documentos US 5.602.157 y US 5.614.540 difieren de las del documento US 5.552.438 y entre sí en lo que se refiere a la definición del grupo R_3, que en el caso del compuesto ARIFLO®, es CN. Se describe una forma salina preferida del compuesto ARIFLO® que es la sal tris(hidroximetil)amoniometano.

El documento US 5.863.926 (Christensen y cols.) describe análogos del compuesto ARIFLO®, por ejemplo el de Fórmula (0.1.11):

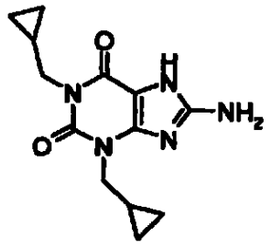


(0.1.11)

El documento WO 99/18793 (Webb y cols.) describe un proceso para hacer ARIFLO® y compuestos relacionados. El documento WO 95/00139 (Barnette y cols) reivindica un compuesto que tiene una relación de CI_{50} para aproximadamente 0,1 o superior comparando con la CI_{50} para la forma catalítica PDE IV que se une a rolipram con afinidad elevada, divida entre la CI_{50} de la forma que se une a rolipram con una afinidad baja; pero en una reivindicación dependiente restringe el alcance del mismo a un compuesto que no se sabía que es un inhibidor de PDE4 antes del 21 de junio de

1993.

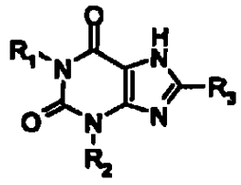
El documento WO 99/20625 (Eggleston) describe formas cristalinas polimórficas de cipamfilina para el tratamiento de enfermedades mediadas por PDE_4 y TNF, de Fórmula (0.1.12):



Cipamfifilina

(0.1.12)

El documento WO 99/20280 (Griswold y cols.) describe un procedimiento para tratar prurito mediante la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor de PDE4, por ejemplo un compuesto de Fórmula (0.1.13):



(0.1.13)

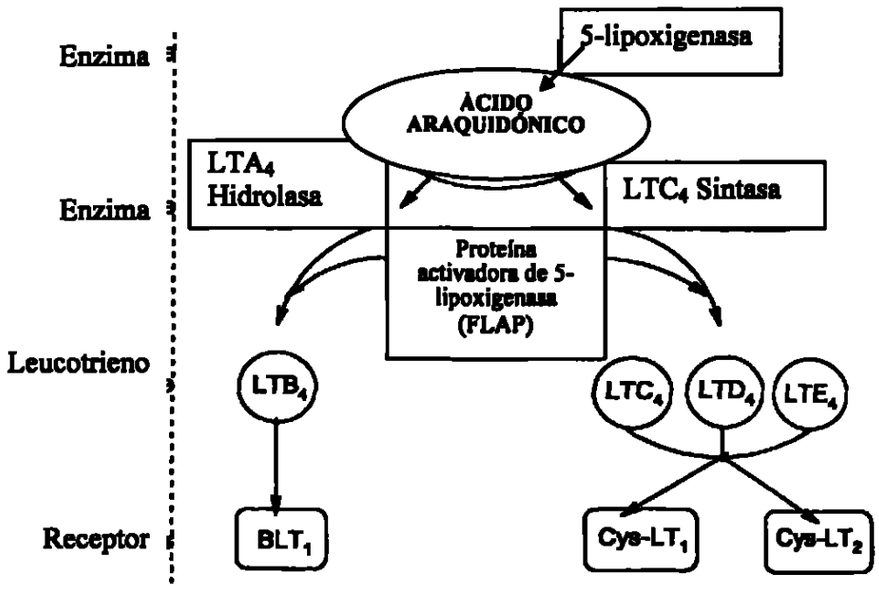
El documento US 5.922.557 (Pon) describe una línea celular CHO-K1 que expresa de forma estable niveles elevados de una enzima PDE4A completa de Km baja específica para cAMP, que se ha usado, a su vez, para examinar potentes inhibidores de la enzima PDE4 y comparar el orden de rango de sus potencias para elevar cAMP en una preparación de células enteras con su capacidad de inhibir la actividad fosfodiesterasa en una preparación de células lisadas. Se dice además que se ha

encontrado que el ensayo de inhibición de enzima soluble descrito en la técnica anterior no refleja el comportamiento de los inhibidores que actúan *in vivo*. Después se describe un ensayo mejorado de enzima soluble para células enteras que se dice que refleja el comportamiento de los inhibidores que actúan *in vivo*. Se describe adicionalmente que existen al menos cuatro isoformas o subtipos diferentes de PDE4, y se ha demostrado que cada subtipo da lugar a un número de variantes de procesamiento, que pueden exhibir diferentes localizaciones celulares y afinidades por inhibidores.

Con respecto a las descripciones de las patentes identificadas anteriormente y las solicitudes de patente publicadas, se apreciará que los compuestos implicados poseen la misma actividad biológica que los compuestos de Fórmula (1.0.0.). Al mismo tiempo, sin embargo, los expertos en la técnica observarán que las estructuras químicas de dichos compuestos descritos en la técnica anterior no son únicamente diferentes entre sí, sino también diferentes a las de los compuestos novedosos de la presente invención. El estado de la técnica contiene todavía información adicional que se refiere a compuestos que son diferentes en estructura química a los de Fórmula (1.0.0.), y que además, no poseen una actividad de inhibición de PDE4 similar a la de los compuestos de Fórmula (1.0.0.). Tales compuestos descritos en la técnica anterior a menudo, sin embargo, tienen una utilidad terapéutica similar a la que poseen los compuestos de Fórmula (1.0.0.), es decir en el tratamiento de enfermedades y afecciones inflamatorias, respiratorias y alérgicas. En particular esto es aplicable a ciertos inhibidores de enzimas y antagonistas de receptores en la denominada ruta de los leucotrienos. Este es especialmente el caso con respecto a los leucotrienos LTB_4 y LTD_4. En consecuencia, se describen a continuación patentes y solicitudes de patente publicadas representativas que describen información adicional de este tipo.

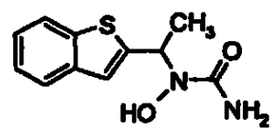
El ácido araquidónico es metabolizado por ciclooxigenasa-1 y 5-lipoxigenasa.

La ruta de 5-lipoxigenasa lleva a la producción de leucotrienos (LTs) que contribuyen a la respuesta inflamatoria a través de su efecto sobre la agregación, desgranulación y quimiotactismo de los neutrófilos; la permeabilidad vascular; la contractilidad del músculo liso; y sobre los linfocitos. Los leucotrienos cisteinílicos, LTC_4, LTD_4, y LTE_4, desempeñan un papel importante en la patogénesis del asma. En el siguiente diagrama se ilustran los componentes de la ruta de los leucotrienos que suponen dianas para la intervención terapéutica:



En consecuencia, los agentes que son capaces de intervenir en cualquiera de las etapas de la ruta de la 5-lipoxigenasa ofrecen una oportunidad de tratamiento terapéutico. Un ejemplo de un agente así es el inhibidor de la 5-lipoxigenasa, zileuton,

un agente terapéutico identificado como ZYFLO® que puede representarse mediante la Fórmula (0.1.14):



ZYFLO®

Zileuton (0.1.14)

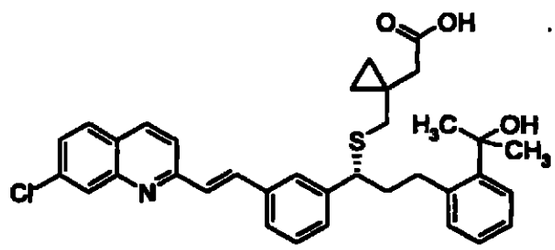
Otro agentes así es el antagonista del receptor de LTD_4 zafirlukast, un agente terapéutico identificado como ACCOLATE® que puede representarse mediante la Fórmula (0.1.15):



ACCOLATE®

Zafirlukast (0.1.15)

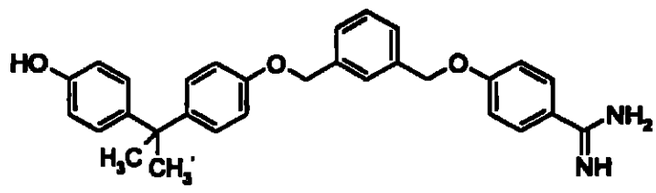
Un antagonista adicional del receptor de LTD_4 es montelukast, un agente terapéutico identificado como SINGULAIR® que puede representarse mediante la Fórmula (0.1.16):



SINGULAIR®

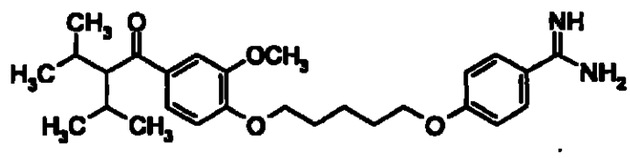
Montelukast (0.1.16)

Otro tipo de las dianas terapéuticas mencionadas anteriormente es el receptor de LTB_4, y un ejemplo de un antagonista para dicho receptor es BIIL-260, un agente terapéutico que puede representarse mediante la Fórmula (0.1.17):



BIIL-260 (0.1.17)

Otro ejemplo de un agente terapéutico que es un antagonista del receptor de LTB_4 es CGS-25019c que puede representarse mediante la Fórmula (0.1.18):



CGS-25019c (0.1.18)

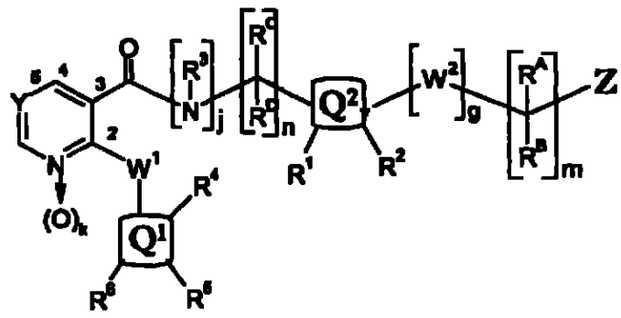
Nada en el estado de la técnica descrito anteriormente describe o sugeriría a los

expertos en la técnica los compuestos novedosos de la presente invención o su actividad de inhibición de PDE4 y la mejora significativa resultante en la utilidad terapéutica e índice terapéutico en el tratamiento de enfermedades y trastornos inflamatorios, respiratorios y alérgicos.

4.0 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención concierne compuestos novedosos que tienen actividad biológica como inhibidores de la fosfodiesterasa denominada isoenzima "Tipo IV" ("isozima PDE4"). Las realizaciones de los compuestos novedosos de la presente invención son activas como inhibidores no selectivos de la isozima PDE4. Otras realizaciones de dichos compuestos novedosos tienen especificidad de sustrato por la isozima PDE4, especialmente por el subtipo D. Dichos compuestos novedosos que tienen actividad inhibidora de PDE4 no selectiva o selectiva para D son generalmente de utilidad en el tratamiento terapéutico de diversas enfermedades y afecciones inflamatorias, alérgicas, y respiratorias, y ofrecen en particular una mejora significativa del tratamiento terapéutico de las enfermedades respiratorias obstructivas, especialmente el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (1.0.0):



(1.0.0)

en el que

- g es 0 ó 1;

- j es 0 ó 1; con la condición de que cuando j es 0, n debe ser 2;

- k es 0 ó 1;

- m es 0, 1, ó 2;

- n es 1 ó 2;

- W^1 es -O-; $-S(=O)_t-$, donde t es 0, 1, ó 2; o $-N(R^3)-$ donde R^3 tiene el mismo significado que se define más adelante:

- W^2 es -O-; $-S(=O)_t-$, donde t es 0, 1, ó 2; o $-N(R^3)-$ donde R^3 tiene el mismo significado que se define más adelante, o $-CR^{29}R^{30}-$;

donde

- R^{29} y R^{30} son cada uno un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por -H; -F; $-CF_3$; -alquilo C_1-C_3; -cicloalquilo C_3-C_6; fenilo; bencilo; y piridilo; en el que dichos restos alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo y piridilo están cada uno sustituidos independientemente con 0 a 3 sustituyentes R^{10}, donde R^{10} tiene el mismo significado que se define más adelante;

- Y es $=C(R^1{}_a)-$, donde $R^1{}_a$ tiene el mismo significado que se define más adelante; o $-[N\sqsupset(O)_k]-$ donde k es 0 ó 1;

donde

- $R^1{}_a$ es un miembro seleccionado del grupo constituido por -H; -F; -Cl; -CN; $-NO_2$; alquilo C_1-C_4; alquinilo C_2-C_4; alquilo C_1-C_3 fluorado; alcoxi C_1-C_3 fluorado; $-OR^{16}$; y $-C(=O)NR^{22}{}_aR^{22}{}_b$;

donde

$-R^{22}{}_a$ y $R^{22}{}_b$ son cada uno independientemente -H; $-CH_3$; $-CH_2CH_3$; $-CH_2CH_2CH_3$; $-CH_2(CH_3)_2$; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$; $-CH_2CH(CH_3)_2$; $-C(CH_3)_3$; ciclopropilo; ciclobutilo; o ciclopentilo;

- R^A y R^B son cada uno un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por -H; -F; $-CF_3$; -alquilo C_1-C_4; cicloalquilo C_3-C_7; fenilo; y bencilo; en el que dichos restos alquilo, cicloalquilo, fenilo, y bencilo están cada uno sustituido independientemente con 0 a 3 sustituyentes R^{10};

donde

- R^{10} es un miembro seleccionado del grupo constituido por fenilo; piridilo; -F; -Cl; CF_3; oxo (=O); $-OR_{16}$; $-NO_2$; -CN; $-C(=O)OR^{16}$; $-O-C(=O)R^{16}$; $-C(=O)NR^{16}R^{17}$; $-O-C(=O)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-NR^{16}C(=O)R^{17}$; $-NR^{16}C(=O)OR^{17}$; $-NR^{16}S(=O)_2R^{17}$; y $-S(=O)_2NR^{16}R^{17}$; donde dicho fenilo o piridilo está sustituido con 0 a 3 R^{11};

donde

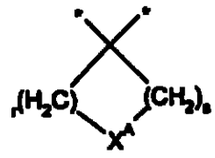
- R^{11} es -F; -Cl; $-CF_3$; -CN; $-NO_2$; -OH; -alcoxi C_1-C_3; alquilo C_1-C_3; o $-NR^{16}R^{17}$;

y

$-R^{16}$ y R^{17} son cada uno un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por -H; -alquilo C_1-C_4; -alquenilo C_2-C_4; -cicloalquilo C_3-C_6; fenilo; bencilo; y piridilo; en el que dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo, o piridilo está sustituido por 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por -F, -Cl, $-CF_3$, -CN, y -alquilo C_1-C_3;

o

- R^A y R^B se toman conjuntamente, pero únicamente en el caso en que m es 1, para formar un resto espiro de Fórmula (1.2.0):



(1.2.0)

donde

r y s son independientemente 0 a 4 siempre que la suma de r + s sea al menos 1 pero no mayor que 5;

y

X^A se selecciona de $-CH_2-$, $-CH(R^{11})-$, o $C(R^{11})_2-$, donde cada R^{11} se selecciona independientemente de los otros y cada uno tiene el mismo significado que se define anteriormente; $-NR^{15}-$, donde R^{15} tiene el mismo significado que se define más adelante; -O-; y $-S(=O)_t-$, donde t es 0, 1, ó 2;

y

dicho resto espiro de Fórmula parcial (1.2.0) está sustituido en lo que se refiere a uno cualquiera o más de sus átomos de carbono, excepto el que define a X^A, con 0 a 3 sustituyentes R^{14}, donde R^{14} tiene el mismo significado que se define más adelante; en lo que se refiere a un átomo de nitrógeno del mismo con 0 ó 1 sustituyente R^{15}, donde R^{15} tiene el mismo significado que se define más adelante; y en lo que se refiere a un átomo de azufre del mismo con 0 o 2 átomos de oxígeno;

- R^C y R^D tienen el mismo significado definido anteriormente para R^A y R^B pero uno de ellos debe ser -H, y se seleccionan independientemente el uno del otro y de R^A y R^B;

- R^1 y R^2 pueden aparecer de forma individual o juntos en cualquier anillo o anillos que comprenden un significado del resto Q^2 como se define más adelante; y R^1 y R^2 son cada uno un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por -H; -F; -Cl; -CN; $-NO_2$; -alquilo C_1-C_4; -alquinilo C_2-C_4; -alquilo (C_1-C_3) fluorado; $-OR^{16}$; y $-C(=O)NR^{22}{}_aR^{22}{}_b$; donde R^{16}, $R^{22}{}_a$, y $R^{22}{}_b$ tienen los mismos significados que se definen anteriormente;

- R^3 es -H; -alquilo C_1-C_3; fenilo; bencilo; o $-OR^{16}$, donde R^{16} tiene el mismo

significado definido anteriormente;

- R^4, R^5 y R^6 pueden aparecer individualmente o juntos en cualquier anillo o anillos que comprenden un significado del resto Q^1 como se define más adelante; y R^4, R^5 y R^6 son cada uno un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por

los siguientes:

- *(a)* -H; -F; -Cl; -alquinilo C_2-C_4; -R^{16}; -OR^{16}; -$S(=O)_pR^{16}$; -$C(=O)R^{16}$; -$C(=O)OR^{16}$; -$OC(=O)R^{16}$; -CN; -NO_2; -$C(=O)NR^{16}R^{17}$; -$OC(=O)NR^{16}R^{17}$; -$NR^{22}{}_aC(=O)NR^{16}R^{17}$; -$NR^{22}{}_aC(=NR^{12})NR^{16}R^{17}$; -$NR^{22}{}_aC(=NCN)NR^{16}R^{17}$; -$NR^{22}{}_aC(=N\text{-}NO_2)NR^{16}R^{17}$; -$C(=NR^{22}{}_a)NR^{16}R^{17}$; -$CH_2C(=NR^{22}{}_a)NR^{16}R^{17}$; -$OC(=NR^{22}{}_a)NR^{16}R^{17}$; -$OC(=N\text{-}NO_2)NR^{16}R^{17}$; -$NR^{16}R^{17}$; -$CH_2NR^{16}R^{17}$; -$NR^{22}{}_aC(=O)R^{16}$; -$NR^{22}{}_aC(=O)OR^{16}$; =$NOR^{16}$; -$NR^{22}{}_aS(=O)_pR^{17}$; -$S(=O)_pNR^{16}R^{17}$; y -$CH_2C(=NR^{22}a)NR^{16}R^{17}$;

donde

- p es 0, 1, ó 2; y $R^{22}{}_a$, R^{16}, y R^{17} tienen los mismos significados definidos anteriormente;

- *(b)* -alquilo C_1-C_4; y -alcoxi C_1-C_4 en el caso en que uno o más de R^4, R^5, o R^6 tiene el significado de -OR^{16} en *(a)* anteriormente y R^{16} se define como -alquilo C_1-C_4; donde dicho alquilo y alcoxi se sustituyen cada uno independientemente con 0 a 3 sustituyentes -F o -Cl; o 0 ó 1 sustituyente alcoxi (C_1-C_2)carbonilo-; alquil (C_1-C_2)carbonilo-; o alquil (C_1-C_2)carboniloxi-;

y

-*(c)* un resto arilo o heterociclilo seleccionado del grupo constituido por fenilo; bencilo; furanilo; tetrahidrofuranilo; oxetanilo; tienilo; tetrahidrotienilo; pirrolilo; pirrolidinilo; oxazolilo; oxazolidinilo; isoxazolilo; isoxazolidinilo; tiazolilo; tiazolidinilo; isotiazolilo; isotiazolidinilo; pirazolilo; pirazolidinilo; oxadiazolilo;

tiadiazolilo; imidazolilo; imidazolidinilo; piridinilo; pirazinilo, pirimidinilo; piridazinilo; piperidinilo; piperazinilo; triazolilo; triazinilo; tetrazolilo; piranilo; azetidinilo; morfolinilo; paratiazinilo; indolilo; indolinilo; benzo[*b*]furanilo; 2,3-dihidrobenzofuranilo; 2-*H*-cromenilo; cromanilo; benzotienilo; 1-*H*-indazolilo; bencimidazolilo; benzoxazolilo; benzoisoxazolilo; benzotiazolilo; quinolinilo; isoquinolinilo; ftalazinilo; quinazolinilo; quinoxalinilo; y purinilo; donde dichos restos arilo y heterociclilo están cada uno sustituido independientemente con 0 a 2 sustituyentes R^{14}.

donde

– R^{14} es un miembro seleccionado del grupo constituido por -alquilo C_1-C_4; -cicloalquilo C_3-C_7; fenilo; bencilo; piridilo; y quinolinilo; donde dicho alquilo; cicloalquilo, fenilo, bencilo, piridilo, o quinolinilo está sustituido con 0, 1, ó 2 sustituyentes -F, -Cl, $-CH_3$, $-OR^{16}$, $-NO_2$, -CN, o $-NR^{16}R^{17}$; y dicho grupo R^{14} está constituido adicionalmente por -F; -Cl; $-CF_3$; oxo(=O); $-OR^{16}$; $-NO_2$; -CN; $-C(=O)OR^{16}$; $-O-C(=O)R^{16}$; $-C(=O)NR^{16}R^{17}$; $-O-C(=O)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-NR^{16}C(=O)R^{17}$; $-NR^{16}C(=O)OR^{17}$; $-NR^{16}S(=O)_2R^{17}$; o $-S(=O)_2NR^{16}R^{17}$; donde R^{16} y R^{17} tienen los mismos significados definidos anteriormente;

y además donde

—R^{15} es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por -H; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=O)R^{16}$; $-OR^{16}$; -alquilo (C_1-C_4)-OR^{16}; $-C(=O)OR^{16}$; -alquilo (C_1-C_2)-$C(=O)OR^{16}$; $-C(=O)NR^{16}R^{17}$; -alquilo C_1-C_4; -alquenilo C_2-C_4; $-(CH_2)_u$-cicloalquilo C_3-C_7 donde u es 0, 1, ó 2; fenilo; bencilo; piridilo; y quinolinilo; donde dicho alquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, fenilo, bencilo, piridilo o quinolinilo está sustituido con 0 a 3 sustituyentes R^{12}; donde R^{16} y R^{17} tienen los mismos significados definidos anteriormente; y

donde

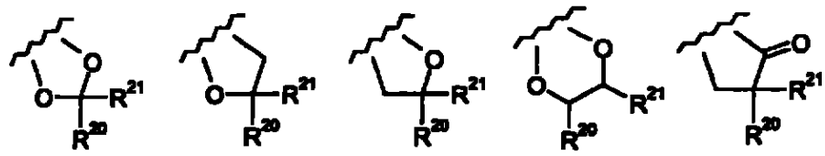
—R[12] es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por -F; -Cl; -CO_2R^{18}; -OR^{16}; -CN; -$C(=O)NR^{18}R^{19}$; -$NR^{18}R^{19}$; -$NR^{18}C(=O)R^{19}$; -$NR^{18}C(=O)OR^{19}$; -$NR^{18}S(=O)_pR^{19}$; -$S(=O)_pNR^{18}R^{19}$, donde p es 1 ó 2; -alquilo C_1-C_4; y -alcoxi C_1-C_4 en el caso en que R^{12} tiene el significado de -OR^{16} anterior y R^{16} se define como -alquilo C_1-C_4; donde dicho alquilo y alcoxi están cada uno independientemente sustituidos con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -F; -Cl; -alcoxi (C_1-C_2)carbonilo; -alquil (C_1-C_2)carbonilo; y alquil (C_1-C_2)carboniloxi; donde R^{16} tiene el mismo significado definido anteriormente; y

donde

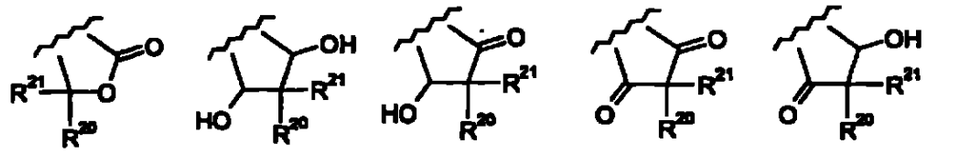
—-R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente del grupo constituido por -H; -alquilo C_1-C_4; y fenilo; donde dicho alquilo o fenilo está sustituido por 0-3 de -F; o -Cl;

o en el caso en que Q^1 es fenilo

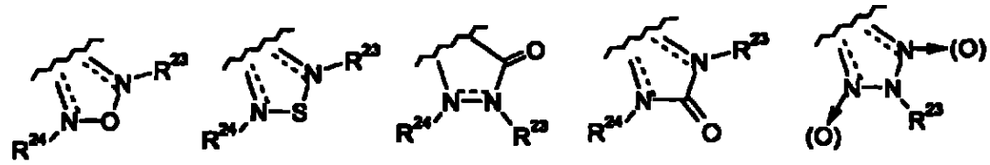
- *(d)* R^5 y R^6 se toman conjuntamente para formar un resto que es un miembro seleccionado del grupo constituido por las Fórmulas parciales (1.3.1) a (1.3.15):



(1.3.1) (1.3.2) (1.3.3) (1.3.4) (1.3.5)



(1.3.6) (1.3.7) (1.3.8) (1.3.9) (1.3.10)



(1.3.11) (1.3.12) (1.3.13) (1.3.14) (1.3.15)

en los que

– R^{20} y R^{21} son cada uno un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por -H; -F; -Cl; $-CH_3$; $-CH_2F$; $-CHF_2$; $-CF_3$; $-OCH_3$; y $-OCF_3$;

– R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente -H; $-CH_3$; $-OCH_3$; $-CH_2CH_3$; $-OCH_2CH_3$; $-CH_2CH_2CH_3$; $-CH_2(CH_3)_2$; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$; $-CH_2CH(CH_3)_2$; $-C(CH_3)_3$; o están ausentes en cuyo caso la línea discontinua --- representa un enlace doble;

- Q^1 es un resto que comprende un sistema de anillos de carbono saturados o insaturados que es un monociclo de 3 a 7 miembros, o que es un policiclo condensado de 7 a 12 miembros; siempre que Q^1 no sea un resto biarilo discontinuo o restringido como se define en Q^2 más adelante; y en el que opcionalmente un átomo de carbono de dicho sistema de anillos de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo seleccionado de N, O, y S; donde opcionalmente un segundo átomo de carbono del mismo, y de forma adicional opcionalmente un tercer átomo de carbono del mismo

pueden reemplazarse por N;

en el que

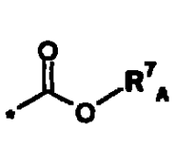
dicho resto que define Q^1 está sustituido en cualquier anillo o anillos del mismo con R^4, R^5, y R^6, que tienen los mismos significados definidos anteriormente;

- Q^2 es un resto biarilo discontinuo o restringido que consiste en un sistema de anillos de carbono saturados o insaturados que es un monociclo de 3- a 7- miembros, o que es un policiclo condensado de 7 a 12 miembros; en el que opcionalmente un átomo de carbono de dicho sistema de anillos de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo seleccionado de N, O, y S; donde opcionalmente un segundo átomo de carbono del mismo, y de forma adicional opcionalmente un tercer átomo de carbono del mismo pueden reemplazarse por N;

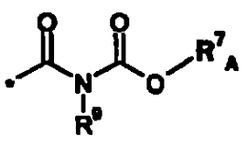
- Z es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por

los siguientes

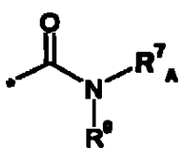
-*(a)* el grupo constituido por las Fórmulas parciales (1.1.1) a (1.1.15):



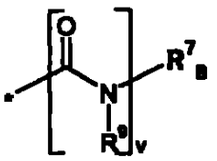
(1.1.1)



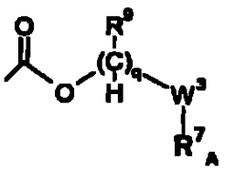
(1.1.2)



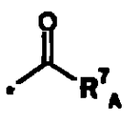
(1.1.3)



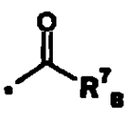
(1.1.4)



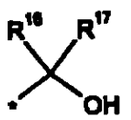
(1.1.5)



(1.1.6)



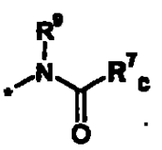
(1.1.7)



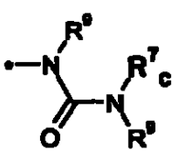
(1.1.8)



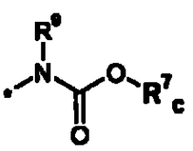
(1.1.9)



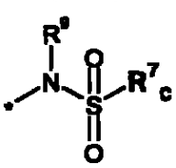
(1.1.10)



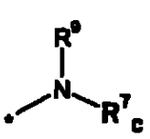
(1.1.11)



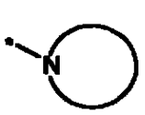
(1.1.12)



(1.1.13)



(1.1.14)



(1.1.15)

en las que

donde R^{16} y R^{17} tienen los mismos significados definidos anteriormente; y R^9 tiene el mismo significado definido más adelante;

– "*" indica el punto de unión de cada Fórmula parcial (1.1.1) a (1.1.15) a la porción restante de la Fórmula (1.0.0);

– q es 1, 2, ó 3, siempre que cuando q es 2 ó 3, R^9 tiene el significado de -H al menos en un caso, o en dos casos, respectivamente;

– v 0 ó 1;

– W^3 es -O-; -N(R^9)-, donde R^9 tiene el mismo significado definido más adelante; o -OC(=O)-;

- R^7_A es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por los siguientes:

-- *(1)* -H;

-- *(2)* -alquilo C_1-C_6; -alquenilo C_2-C_6; o -alquinilo C_2-C_6; donde dicho alquilo, alquenilo o alquinilo está sustituido con 0 a 3 sustituyentes R^{10}, donde R^{10} tiene el mismo significado definido anteriormente;

– *(3)* -$(CH_2)_u$-cicloalquilo C_3-C_7 donde u es 0, 1, ó 2; y adicionalmente donde dicho cicloalquilo C_3-C_7 está sustituido con 0 a 3 sustituyentes R^{10} donde R^{10} tiene el mismo significado definido anteriormente;

y

-- *(4)* fenilo o bencilo, donde dicho fenilo o bencilo está sustituido independientemente con 0 a 3 sustituyentes R^{10} donde R^{10} tiene el mismo significado definido anteriormente;

-- R^7_B es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por

los siguientes:

-- *(1)* tetrazol-5-ilo; 1,2,4-triazol-3-ilo; 1,2,4-triazol-3-on-5-ilo; 1,2,3-triazol-5-ilo; imidazol-2-ilo; imidazol-4-ilo; imidazolidin-2-on-4-ilo; 1,3,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazol-2-on-5-ilo; 1,2,4-oxadiazol-3-ilo; 1,2,4-oxadiazol-5-on-3-ilo; 1,2,4-oxadiazol-5-ilo; 1,2,4-oxadiazol-3-on-5-ilo; 1,2,5-tiadiazolilo; 1,3,4-tiadiazolilo; morfolinilo; paratiazinilo; oxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; isotiazolilo; pirrolilo; pirazolilo; succinimidilo; glutarimidilo; pirrolidonilo; 2-piperidonilo; 2-piridonilo; 4-piridonilo; piridazin-3-onilo; piridilo; pirimidinilo; pirazinilo; piridazinilo;

y

-- *(2)* indolilo; indolinilo; isoindolinilo; benzo[*b*]furanilo; 2,3,-

dihidrobenzofuranilo; 1,3-dihidroisobenzofuranilo; 2*H*-1-benzopiranilo; 2-*H*-cromenilo; cromanilo; benzotienilo; 1*H*-indazolilo; bencimidazolilo; benzoxazolilo; benzoisoxazolilo; benzotiazolilo; benzotriazolilo; benzotriazinilo; ftalazinilo; 1,8-naftiridinilo; quinolinilo; isoquinolinilo; quinazolinilo; quinoxalinilo; pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo; pirimido[4,5-*d*]pirimidinilo; imidazo[1,2-*a*]piridinilo; piridopiridinilo; pteridinilo; y 1*H*-purinilo;

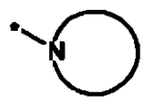
donde

cualquier resto referido en *(1)* o *(2)* anteriormente está opcionalmente sustituido con respecto a *(i)* cualesquiera uno o más átomos de carbono del mismo opcionalmente con un sustituyente R^{14} donde R^{14} tiene el mismo significado definido anteriormente; *(ii)* cualesquiera uno o más átomos de nitrógeno del mismo que no es un punto de unión de dicho resto, opcionalmente con un sustituyente R^{15} donde R^{15} tiene el mismo significado definido anteriormente, y todas las formas tautómeras del mismo; y *(iii)* cualquier átomo de azufre del mismo que no es un punto de unión de dicho resto, con 0, 1, ó 2 átomos de oxígeno;

– R^9 es un miembro seleccionado del grupo constituido por -H; -alquilo C_1-C_4; cicloalquilo C_3-C_7; fenilo; bencilo; piridilo; -C(=O)OR^{16}; -C(=O)R^{16}; -OR^{16}; -alquil (C_1-C_2)-OR^{16}; y -alquil (C_1-C_2)-C(=O)OR^{16}; donde R^{16} tiene el mismo significado definido anteriormente;

– $R^7{}_C$ es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por los significados de $R^7{}_A$ y los significados de $R^7{}_B$ definidos anteriormente;

y adicionalmente en el que



(1.1.15)

– comprende un sistema de anillos carbocíclico saturado o insaturado monocíclico de 4 a 8 miembros, o bicíclico condensado o abierto, de 5 a 10 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno como se muestra en la Fórmula parcial (1.1.15); en el que opcionalmente de 1 a 3 átomos de carbono de dicho sistema de anillos carbocíclico puede ser reemplazado individualmente por un heteroátomo de nitrógeno; u opcionalmente 1 átomo de carbono del mismo puede ser reemplazado por un heteroátomo de oxígeno o por un heteroátomo de azufre; u opcionalmente 2 átomos de carbono del mismo pueden ser reemplazados individualmente por un heteroátomo de nitrógeno y un heteroátomo de oxígeno, o por un heteroátomo de nitrógeno y un heteroátomo de azufre;

donde

cualquier resto de Fórmula parcial (1.1.15) mencionado anteriormente está opcionalmente sustituido con respecto a *(1)* cualesquiera uno o más átomos de carbono del mismo, con un sustituyente R^{14} donde R^{14} tiene el mismo significado definido anteriormente; *(2)* cualesquiera uno o más átomos de nitrógeno del mismo, con un sustituyente R^{15} donde R^{15} tiene el mismo significado definido anteriormente, y todas las formas tautómeras, y opcionalmente formas de N-óxido del mismo; o *(3)* cualquier átomo de azufre del mismo con 0, 1, ó 2 átomos de oxígeno;

y Z se selecciona adicionalmente de

- *(b)* un resto que comprende un miembro seleccionado del grupo constituido por -O-P(=O)$(OH)_2$ (fosfórico); -PH(=O)OH (fosfínico); -P(=O)$(OH)_2$ (fosfónico); -[P(=O)(OH)-O-alquilo (C_1-C_4)] (alquilfosfono); -P(=O)(OH)-O-alquilo (C_1-C_4) (alquilfosfinilo); -P(=O)$(OH)NH_2$ (fosforamido); -P(=O)(OH)NH-alquilo (C_1-C_4) y -P(=O)(OH)NHR^{25} (fosforamido sustituido); -O-S(=O)$_2$OH (sulfúrico); -S(=O)$_2$OH (sulfónico); -S(=O)$_2$$NHR^{26}$ o -NHS(=O)$_2$$R^{26}$ (sulfonamido) donde R^{26} es $-CH_3$, $-CF_3$, u

o-tolilo; y acilsulfonamido seleccionado del grupo consituido por -C(=O)NHS(=O)$_2$R^{25}; -C(=O)NHS(=O)$_2$NH$_2$; -C(=O)NHS(=O)$_2$-alquilo C$_1$-C$_4$; -C(=O)NHS(=O)$_2$NH-alquilo C$_1$-C$_4$; -C(=O)NHS(=O)$_2$N[alquilo (C$_1$-C$_4$)]$_2$; -S(=O)$_2$NHC(=O)alquilo C$_1$-C$_4$; -S(=O)$_2$NHC(=O)NH$_2$; -S(=O)$_2$NHC(=O)NH-alquilo C$_1$-C$_4$; -S(=O)$_2$NHC(=O)N[alquilo (C$_1$-C$_4$)]$_2$; -S(=O)$_2$NHC(=O)R^{25}; -S(=O)$_2$NHCN; -S(=O)$_2$NHC(=S)NH$_2$; -S(=O)$_2$NHC(=S)NHalquilo C$_1$-C$_4$; -S(=O)$_2$NHC(=S)N[alquilo (C$_1$-C$_4$)]$_2$; y -S(=O)$_2$NHS(=O)$_2$R^{25};

donde

– R^{25} es -H; -alquilo C$_1$-C$_4$; fenilo; u -OR^{18}, donde R^{18} tiene el mismo significado definido anteriormente;

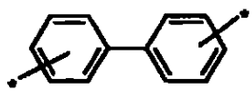
o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

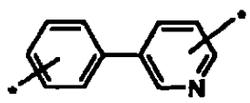
La presente invención concierne en particular un compuesto de Fórmula (1.0.0) como se refiere anteriormente en el que el grupo Q^2 comprende un miembro seleccionado del grupo constituido por

los siguientes

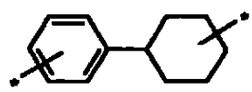
restos representados por las Fórmulas parciales (1.2.1) a (1.2.32):



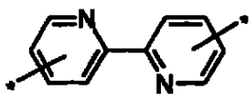
(1.2.1)



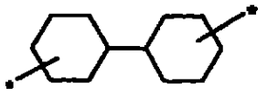
(1.2.2)



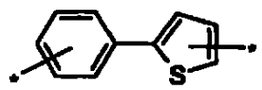
(1.2.3)



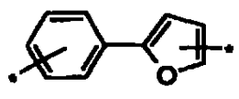
(1.2.4)



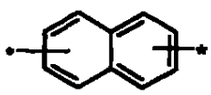
(1.2.5)



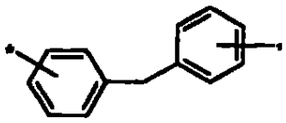
(1.2.6)



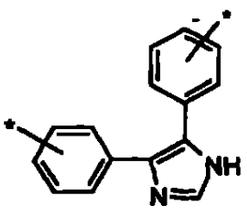
(1.2.7)



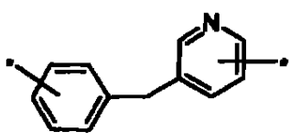
(1.2.8)



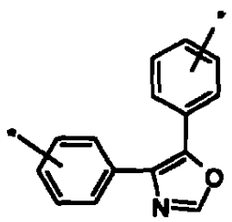
(1.2.9)



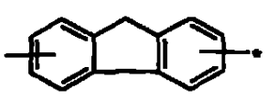
(1.2.10)



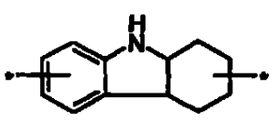
(1.2.11)



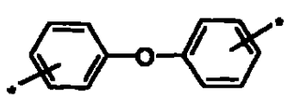
(1.2.12)



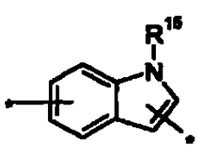
(1.2.13)



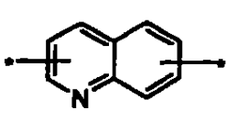
(1.2.14)



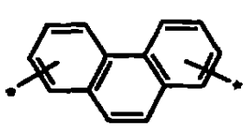
(1.2.15)



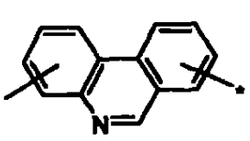
(1.2.16)



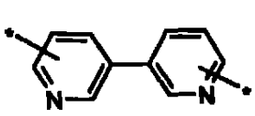
(1.2.17)



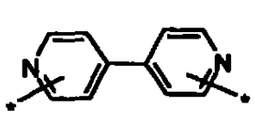
(1.2.18)



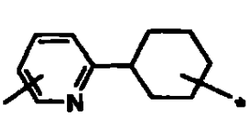
(1.2.19)



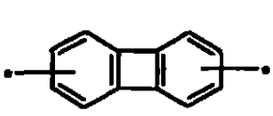
(1.2.20)



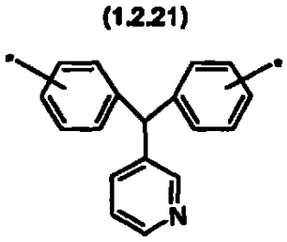
(1.2.21)



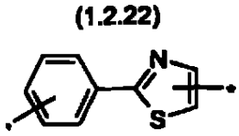
(1.2.22)



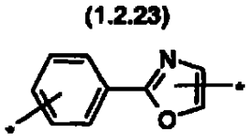
(1.2.23)



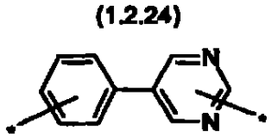
(1.2.24)



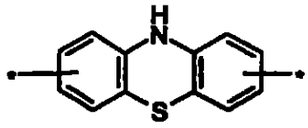
(1.2.25)



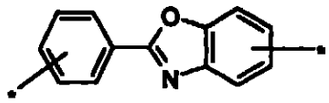
(1.2.26)



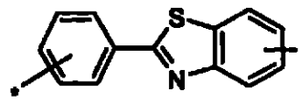
(1.2.27)



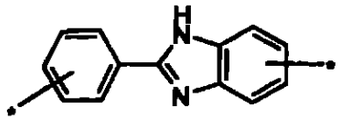
(1.2.28)



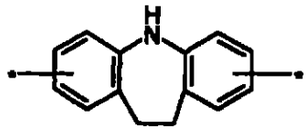
(1.2.29)



(1.2.30)



(1.2.31)

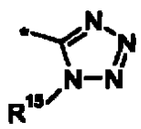


(1.2.32)

donde "*" es un símbolo que indica los dos puntos de unión de dicho grupo Q^2 a los componentes restantes de la Fórmula (1.0.0).

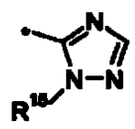
La presente invención concierne en particular un compuesto de Fórmula (1.0.0) como se refiere anteriormente en el que el grupo terminal **Z** comprende un miembro seleccionado del grupo constituido por las Fórmulas parciales (1.1.1) a (1.1.3), (1.1.5), (1.1.6), y (1.1.10) a (1.1.14), en el que un significado preferido de R^7_A o R^7_C es el significado de hidrógeno, metilo, trifluorometilo, *iso*-propilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo ilustrado en las Fórmulas parciales (1.4.24) a (1.4.28) a continuación.

La presente invención concierne además un compuesto de Fórmula (1.0.0) en el que **Z** comprende las Fórmulas parciales (1.1.4) y (1.1.10) a (1.1.14). Un significado preferido de R^7_B de Fórmula parcial (1.1.4) donde v es 0 ó 1, o R^7_C de Fórmulas parciales (1.1.10) a (1.1.14) es el significado de un miembro seleccionado del grupo constituido por las Fórmulas parciales (1.4.1) a (1.4.28) ilustradas a continuación:



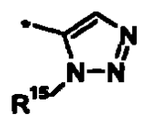
tetrazol-5-ilo

(1.4.1)



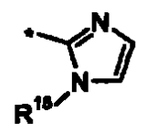
1,2,4-triazol-3-ilo

(1.4.2)



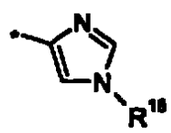
1,2,3-triazol-5-ilo

(1.4.3)



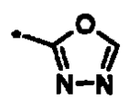
imidazol-2-ilo

(1.4.4)



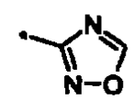
imidazol-4-ilo

(1.4.5)



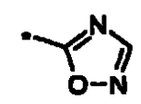
1,3,4-oxadiazolilo

(1.4.6)



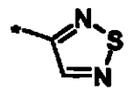
1,2,4-oxadiazol-3-ilo

(1.4.7)



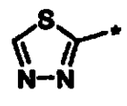
1,2,4-oxadiazol-5-ilo

(1.4.8)



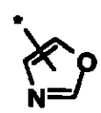
1,2,5-tiadiazol-2-ilo

(1.4.9)



1,3,4-tiadiazolilo

(1.4.10)



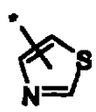
oxazolilo

(1.4.11)



isoxazolilo

(1.4.12)



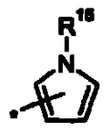
tiazolilo

(1.4.13)



isotiazolilo

(1.4.14)



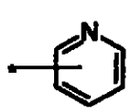
pirrolilo

(1.4.15)



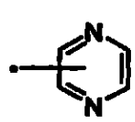
pirazolilo

(1.4.16)



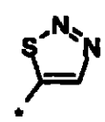
piridilo

(1.4.17)



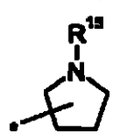
pirazinilo

(1.4.18)



1,2,3-tiadiazol-5-ilo

(1.4.19)



pirrolidinilo

(1.4.20)



furanilo

(1.4.21)



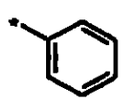
tetrahidrofuranilo

(1.4.22)



tienilo

(1.4.23)



fenilo

(1.4.24)



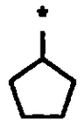
ciclopropilo

(1.4.25)



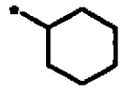
ciclobutilo

(1.4.26)



ciclopentilo

(1.4.27)



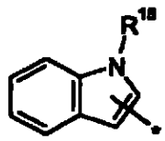
ciclohexilo

(1.4.28)

donde "*" indica el punto de unión a la porción restante de la Fórmula (1.0.0); y donde cada átomo de carbono está sustituido opcionalmente con un sustituyente R^{14}; y donde R^{14} y R^{15} tienen el mismo significado definido anteriormente; y todas las formas tautómeras, y opcionalmente formas de N-óxido de las mismas.

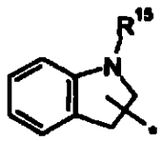
La presente invención concierne además en particular un compuesto de Fórmula (1.0.0) como se refiere anteriormente en el que el grupo terminal Z comprende las

Fórmulas parciales (1.1.4) y (1.1.10) a (1.1.14), y donde los significados preferidos de R^7_B y R^7_C en dichas Fórmulas parciales (1.1.4) y (1.1.10) a (1.1.14) son cada uno, independientemente, un miembro seleccionado del grupo constituido por las Fórmulas parciales (1.5.1) a (1.5.29):



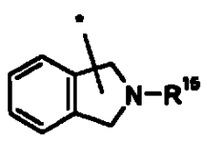
indolilo

(1.5.1)



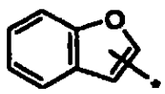
indolinilo

(1.5.2)



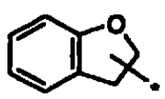
isoindolinilo

(1.5.3)



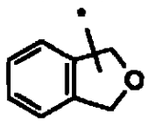
benzo[*b*]furanilo

(1.5.4)



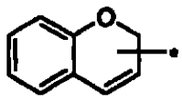
2,3-dihidrobenzo-furanilo

(1.5.5)



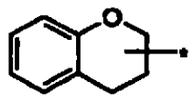
1,3-dihidroisobenzo-furanilo; ftalanilo

(1.5.6)



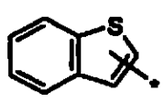
2*H*-1-benzopiranilo

(1.5.7)



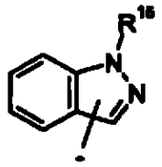
cromanilo

(1.5.8)



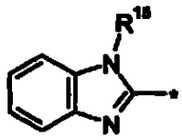
benzotienilo

(1.5.9)



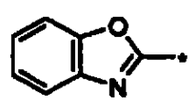
1*H*-indazolilo

(1.5.10)



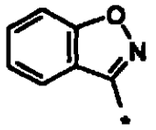
bencimidazolilo

(1.5.11)



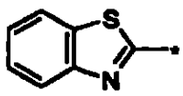
benzoxazolilo

(1.5.12)



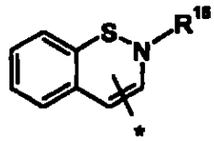
benzosoxazolilo

(1.5.13)



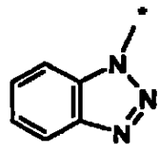
benzotiazolilo

(1.5.14)



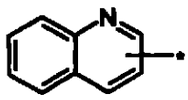
2*H*-1,2-benzotiazinilo

(1.5.15)



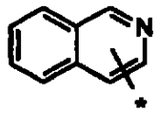
benzotriazolilo

(1.5.16)



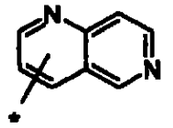
quinolinilo

(1.5.17)



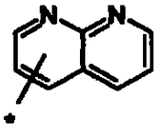
isoquinolinilo

(1.5.18)



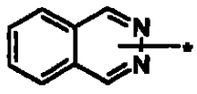
1,6-naftiridinilo

(1.5.19)



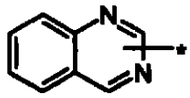
1,8-naftiridinilo

(1.5.20)



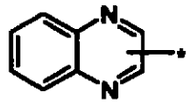
ftalazinilo

(1.5.21)



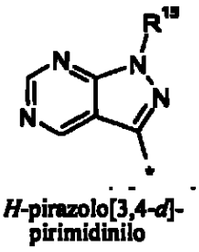
quinazolinilo

(1.5.22)



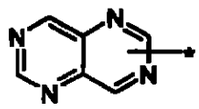
quinoxalinilo

(1.5.23)



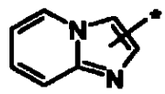
1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidinilo

(1.5.24)



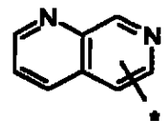
pirimido [5,4-*d*]-pirimidinilo

(1.5.25)



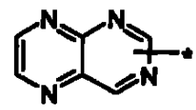
imidazo- [1,2-*a*]-piridinilo

(1.5.26)



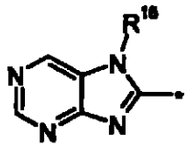
1,7-naftiridinilo

(1.5.27)



pteridinilo

(1.5.28)

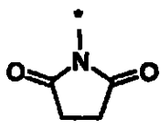


1*H*-purinilo

(1.5.29)

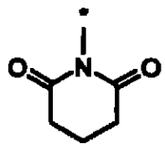
donde "*" indica el punto de unión a la porción restante de la Fórmula (1.0.0); y donde cada átomo de carbono está sustituido opcionalmente con un sustituyente R^{14}; y donde R^{14} y R^{15} tienen el mismo significado definido anteriormente, y todas las formas tautómeras, y opcionalmente formas de N-óxido de las mismas.

La presente invención concierne además un compuesto de Fórmula (1.0.0) en el que el grupo terminal **Z** tiene el significado de un resto de Fórmula parcial (1.1.15) donde el número y posición de los átomos de carbono y el reemplazo de los mismos por uno o más heteroátomos, así como la sustitución de uno o más de dichos átomos de carbono del mismo por R^{14} donde R^{14} es oxo(=O), se seleccionan de tal forma que **Z** comprende un miembro seleccionado del grupo constituido por las Fórmulas parciales (1.7.1) a (1.7.46):



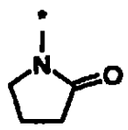
succinimid-1-ilo

(1.7.1)



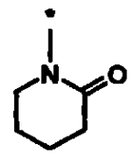
glutarimid-1-ilo

(1.7.2)



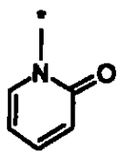
pirrolidin-2-on-1-ilo

(1.7.3)



piperid-2-on-1-ilo

(1.7.4)



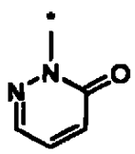
pirid-2-on-1-ilo

(1.7.5)



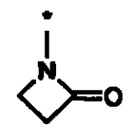
pirid-4-on-1-ilo

(1.7.6)



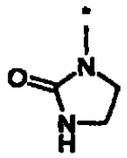
piridazin-3-on-2-ilo

(1.7.7)



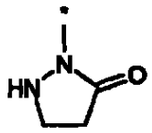
azetidin-2-on-1-ilo

(1.7.8)



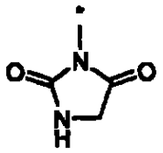
imidazolidin-2-on-1-ilo

(1.7.9)



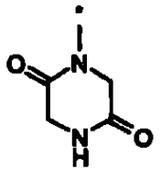
pirazol-5-on-1-ilo

(1.7.10)



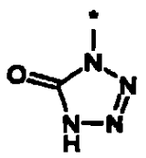
imidazolidin-2,4-dion-1-ilo

(1.7.11)



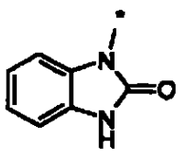
piperazin-2,5-dion-1-ilo

(1.7.12)



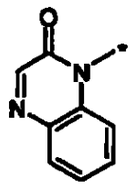
4,5-dihidro-5-oxo 1*H*-tetrazol-1-ilo

(1.7.13)



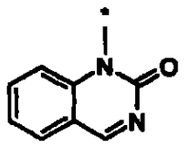
bencimidazolin-2-on-1-ilo

(1.7.14)



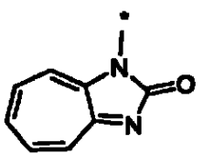
1*H*-quinoxalin-2-on-1-ilo

(1.7.15)



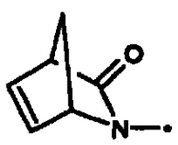
1*H*-quinazolin-2-on-1-ilo

(1.7.16)



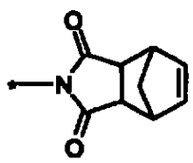
1*H*-cicloheptimidazol-2-on-1-ilo

(1.7.17)



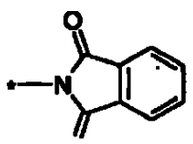
2-azabiciclo[2.2.1]-hept-5-en-3-on-1-ilo

(1.7.18)



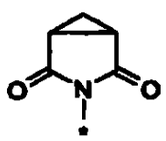
norborn-5-en-2,3-dicarboximid-1-ilo 1*H*-tetrazol-1-ilo

(1.7.19)



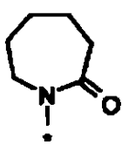
ftalimid-1-ilo; 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion-1-ilo

(1.7.20)



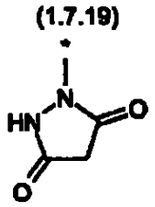
3-azabiciclo[3,1,0]-hexano-2,4-dion-3-ilo 1*H*-tetrazol-1-ilo

(1.7.21)



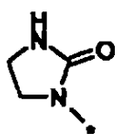
2*H*-azepin-2-on-1-ilo

(1.7.22)



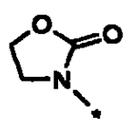
pirazolidin-3,5-dion-1-ilo

(1.7.23)



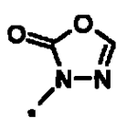
imidazolidin-2-on-1-ilo

(1.7.24)



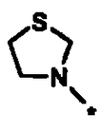
oxazolidin-2-on-1-ilo

(1.7.25)



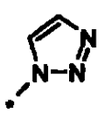
1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-on-3-ilo

(1.7.26)



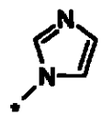
tiazolidin-3-ilo

(1.7.27)



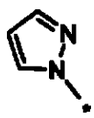
1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo

(1.7.28)



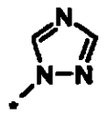
imidazol-1-ilo

(1.7.29)



pirazol-1-ilo

(1.7.30)



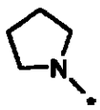
1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo

(1.7.31)



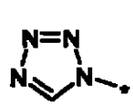
azetidin-1-ilo

(1.7.32)



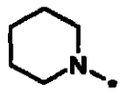
pirrolidin-1-ilo

(1.7.33)



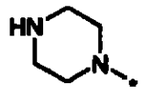
tetrazol -1-ilo

(1.7.34)



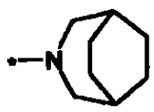
piperidin-1-ilo

(1.7.35)



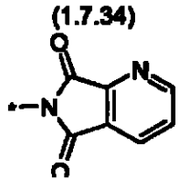
piperazin-1-ilo

(1.7.36)



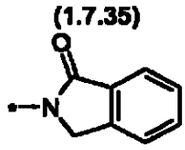
3-azabiciclo[3,2,2]-non-3-ilo

(1.7.37)



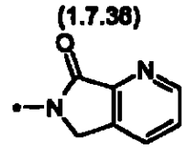
pirrolo[3,4-*b*]piridin-5,7-dion-6-ilo

(1.7.38)



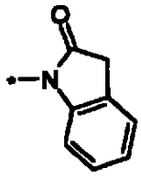
2,3-dihidro-*iso*-indol-1-on-2-ilo

(1.7.39)



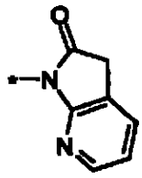
pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-on-6-ilo

(1.7.40)



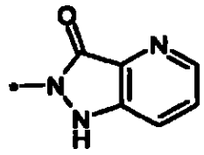
1,3-dihidroindol-2-on-1-ilo

(1.7.41)



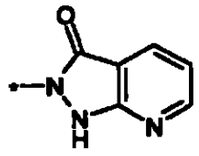
pirrolo[4,5-*b*]piridin-3-on-2-ilo

(1.7.42)



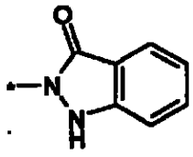
1*H*-pirazolo[4,5-*e*]piridin-7-on-2-ilo

(1.7.43)



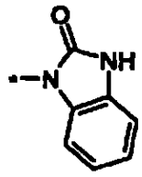
1*H*-pirazolo[4,5-*b*]piridin-4-on-2-ilo

(1.7.44)



1*H*-indazol-3-on-2-ilo

(1.7.45)



1*H*-bencimidazol-2-on-3-ilo

(1.7.46)

Cualquier resto que es un miembro seleccionado del grupo constituido por las

Fórmulas parciales (1.7.1) a (1.7.46) representadas arriba, incluye la sustitución opcional del mismo con respecto a *(1)* cualesquiera uno o más átomos de carbono del mismo, con un sustituyente R^{14} donde R^{14} tiene el mismo significado definido anteriormente; *(2)* cualesquiera uno o más átomos de nitrógeno del mismo, con un sustituyente R^{15} donde R^{15} tiene el mismo significado definido anteriormente, y todas las formas tautómeras, y opcionalmente formas de N-óxido del mismo; o *(3)* cualquier átomo de azufre del mismo con 0, 1, ó 2 átomos de oxígeno.

La presente invención concierne además un procedimiento para tratar un sujeto que sufre una enfermedad o afección mediada por la isozima PDE4, especialmente el subtipo D de la misma, en su papel de reguladora de la activación y desgranulación de eosinófilos humanos, que comprende administrar a dicho sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (1.0.0) como se describe anteriormente. De forma similar, la presente invención concierne además una composición farmacéutica para usarse en tal tratamiento terapéutico, que comprende un compuesto de Fórmula (1.0.0) como se describe anteriormente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere a los inhibidores de la isozima PDE4, especialmente el subtipo D, que comprenden un compuesto de Fórmula (1.0.0) como se describe anteriormente que es de utilidad en el tratamiento o prevención de uno de los miembros seleccionados de los grupos de enfermedades, trastornos, y afecciones constituidos por:

- asma de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o asma que es un miembro seleccionado del grupo constituido por asma atópica; asma no atópica; asma alérgica; asma atópica, bronquial, mediada por IgE; asma bronquial; asma idiopática; asma verdadera; asma intrínseca provocada por alteraciones patofisiológicas; asma extrínseca

provocada por factores medioambientales; asma idiopática de causa desconocida o no evidente; asma no atópica; asma bronquítica; asma enfisematosa; asma inducida por el ejercicio; asma ocupacional; asma infecciosa provocada por infección bacteriana, fúngica, protozóica, o viral; asma no alérgica; asma incipiente; síndrome de sibilancias en el niño;

- broncoconstricción crónica o agua; bronquitis crónica; obstrucción de las vías respiratorias menores; y enfisema;

- enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado del grupo constituido por asma; neumoconiosis; neumonía eosinófila crónica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada a los mismos; COPD caracterizada por la obstrucción irreversible, progresiva de las vías respiratorias; síndrome disneico agudo del adulto (ARDS), y exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otras farmacoterapias;

- neumoconiosis de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o neumoconiosis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por aluminosis o enfermedad de los trabajadores de la bauxita; antracosis o asma de los mineros; asbestosis o asma de los montadores de calderas; calicosis o enfermedad del sílex; ptilosis provocada por la inhalación del polvo de las plumas de avestruz; siderosis provocada por la inhalación de partículas de hierro; silicosis o enfermedad de los amoladores; bisinosis o asma del polvo del algodón; y neumoconiosis del talco;

- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o bronquitis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquitis aguda; bronquitis laringotraqueal aguda; bronquitis araquídica; bronquitis catarral; bronquitis

pseudomembranosa; bronquitis seca; bronquitis asmática infecciosa; bronquitis productiva; bronquitis por estafilococos o estreptococos; y bronquitis vesicular;

- bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o bronquiectasia que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquiectasia cilíndrica; bronquiectasia saculada; bronquiectasia fusiforme; bronquiectasia capilar; bronquiectasia cística; bronquiectasia seca; y bronquiectasia folicular;

- rinitis alérgica estacional; o rinitis alérgica perenne; o sinusitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o sinusitis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por sinusitis purulenta o no purulenta; sinusitis aguda o crónica; y sinusitis etmoide, frontal, maxilar, o esfenoidal;

- artritis reumatoide de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o artritis reumatoide que es un miembro seleccionado del grupo constituido por artritis aguda; artritis gotosa aguda; artritis inflamatoria crónica; artritis degenerativa; artritis infecciosa; artritis de Lyme; artritis proliferativa; artritis psoriásica; y artritis vertebral;

- gota, y fiebre y dolor asociados a la inflamación;

- un trastorno relacionado con la eosinofilia de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o un trastorno relacionado con la eosinofilia que es un miembro seleccionado del grupo constituido por eosinofilia; eosinofilia en infiltración pulmonar; síndrome de Loffler; neumonía eosinófila crónica; eosinofilia pulmonar tropical; aspergilosis bronconeumónica; aspergiloma; granulomas que contienen eosinófilos; angitis granulomatosa alérgica o síndrome de Churg-Strauss; poliarteritis nodosa (PAN); y vasculitis necrosante sistémica;

- dermatitis atópica; o dermatitis alérgica; o eczema alérgico o atópico;

- urticaria de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o urticaria que es un miembro seleccionado del grupo constituido por urticaria inmunomediada; urticaria

mediada por complemento; urticaria inducida por materiales urticantes; urticaria inducida por agentes físicos; urticaria inducida por estrés; urticaria idiopática; urticaria aguda; urticaria crónica; angioedema; urticaria colinérgica; criourticaria de la forma de autosoma dominante o de la forma adquirida; urticaria de contacto; megaurticaria; y urticaria papular;

- conjuntivitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o conjuntivitis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por conjuntivitis actínica; conjuntivitis catarral aguda; conjuntivitis contagiosa aguda; conjuntivitis alérgica; conjuntivitis atópica; conjuntivitis catarral crónica; conjuntivitis purulenta; y conjuntivitis primaveral;

- uveítis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o uveítis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por inflamación de toda o parte de la úvea; uveítis anterior; iritis; ciclitis; iridociclitis; uveítis granulomatosa; uveítis no granulomatosa; uveítis facoantígena; uveítis posterior; coroiditis; y corioretinitis;

- soriasis;

- esclerosis múltiple de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o esclerosis múltiple que es un miembro seleccionado del grupo constituido por esclerosis múltiple progresiva primaria; y esclerosis múltiple recidivante remitente;

- enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o una enfermedad autoinmunitaria/inflamatoria que es un miembro seleccionado del grupo constituido por trastornos hematológicos autoinmunitarios; anemia hemolítica; anemia aplásica; eritrocitopenia pura; púrpura trombocitopénica idiopática; lupus eritematoso sistémico; policondritis; escleroderma; granulomatosis de Wegner; dermatomiositis; hepatitis activa crónica; miastenia grave; síndrome de Stevens-Johnson; esprue idiopática; enfermedades inflamatorias del intestino

autoinmunitarias; colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn; oftalmopatía endocrina; enfermedad de Grave; sarcoidosis; alveolitis; neumonitis por hipersensibilidad crónica; cirrosis biliar primaria; diabetes juvenil o diabetes melitus tipo I; uveítis anterior; uveítis granulomatosa o posterior; queratoconjuntivitis seca; queratoconjuntivitis epidémica; fibrosis pulmonar intersticial difusa o fibrosis pulmonar intersticial; fibrosis pulmonar idiopática; fibrosis quística; artritis soriásica; glomerulonefritis con y sin síndrome nefrótico; glomerulonefritis aguda; síndrome nefrótico idiopático; nefropatía de cambio mínimo; enfermedades cutáneas inflamatorias/hiperproliferativas; soriasis; dermatitis atópica; dermatitis de contacto; dermatitis alérgica de contacto; pénfigo familiar benigno; pénfigo eritematoso; pénfigo foliáceo; y pénfigo vulgar;

- prevención del rechazo de aloinjertos tras el trasplante de órganos;

- enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o enfermedad inflamatoria del intestino que es un miembro seleccionado del grupo constituido por colitis ulcerosa (UC); colitis colágena; colitis poliposa; colitis transparietal; y enfermedad de Crohn (CD);

- choque séptico de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o choque séptico que es un miembro seleccionado del grupo constituido por insuficiencia renal; insuficiencia renal aguda; caquexia; caquexia por malaria; caquexia hipofisiaria; caquexia urémica; caquexia cardiaca; caquexia suprarrenal o enfermedad de Addison; caquexia cancerosa; y caquexia como consecuencia de infección por el virus de inmunodeficiencia humano (VIH);

- lesión hepática;

- hipertensión pulmonar; e hipertensión pulmonar inducida por hipoxia;

- enfermedades de pérdida ósea; osteoporosis primaria; y osteoporosis secundaria;

- trastornos del sistema nervioso central de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o un trastorno del sistema nervioso central que es un miembro seleccionado del grupo constituido por depresión; enfermedad de Parkinson; deterioro del aprendizaje y memoria; disquinesia tardía; drogodependencia; demencia ateriosclerótica; y demencias que acompañan el corea de Huntington, enfermedad de Wilson, parálisis agitante, y atrofias talámicas;

- infección, especialmente infección por virus en las que tales virus aumentan la producción de TNF-α en su huésped, o en las que tales virus son sensibles a la regulación por aumento de TNF-α en su huésped de forma que su replicación u otras actividades vitales sufren un impacto adverso, incluyendo un virus que es un miembro seleccionado del grupo constituido por VIH-1, VIH-2, y VIH-3; citomegalovirus, CMV; gripe; adenovirus; y virus del Herpes, incluyendo *Herpes zoster* y *Herpes simplex*;

- infecciones por levaduras y hongos en las que dichas levaduras y hongos son sensibles a regulación por aumento mediante TNF-α o provocan la producción de TNF-α en su huésped, por ejemplo meningitis fúngica; particularmente cuando se administra en junto con otros fármacos de elección para el tratamiento de infecciones sistémicas de levaduras y hongos, incluyendo pero sin limitación, polimixinas; por ejemplo, Polimicina B; imidazoles, por ejemplo, clotrimazol, econazol, miconazol, y cetoconazol; triazoles, por ejemplo, fluconazol e itranazol; y anfotericinas, por ejemplo, Amfotericina B y Anfotericina B liposómica.

- lesión por isquemia - reperfusión; diabetes autoinmunitaria; autoinmunidad retiniana; leucemia linfocítica crónica; infecciones por VIH; lupus eritematoso; enfermedad renal y ureteral; trastornos urogenitales y gastrointestinales; y enfermedades de próstata.

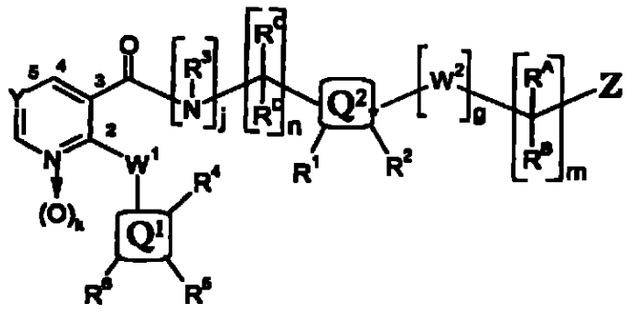
En particular, los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad en el

tratamiento de (1) enfermedades y afecciones inflamatorias que comprenden: inflamación articular, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, glomerulonefritis crónica, dermatitis, y enfermedad de Crohn; (2) enfermedades y afecciones respiratorias que comprenden: asma, síndrome disnéico agudo, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, bronquitis, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias crónica, y silicosis; (3) enfermedades y afecciones infecciosas que comprenden: sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis por bacterias gram negativas, síndrome de choque tóxico, fiebre y mialgias debidas a infección bacteriana, viral o fúngica, y gripe; (4) enfermedades y afecciones inmunitarias que comprenden: diabetes autoinmunitaria, lupus eritematoso sistémico, reacción de injerto contra huésped, rechazos de aloinjertos, esclerosis múltiple, soriasis, y rinitis alérgica; y (5) otras enfermedades y afecciones que comprenden: enfermedades de resorción ósea; lesión por reperfusión; caquexia secundaria a infección o enfermedad; caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), infección por el virus de inmunodeficiencia humano (VIH), o complejo relacionado con el SIDA (ARC); formación queloide; formación de tejido cicatricial; diabetes melitus tipo 1; y leucemia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

5.0 Compuestos

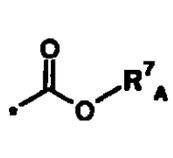
La presente invención concierne compuestos novedosos que pueden representarse mediante la Fórmula (1.0.0) siguiente:



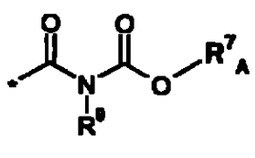
(1.0.0)

El alcance más amplio de los compuestos de la presente invención se circunscribe anteriormente en la Sección 4.0 relativa al Sumario de la invención. A continuación se proporciona una descripción adicional de tales compuestos en términos de una gama de diferentes tipos y grupos de realizaciones, así como realizaciones específicas que caracterizan y ejemplifican los compuestos de Fórmula (1.0.0). También se describen realizaciones preferidas y más preferidas de dichos compuestos, pero se entenderá que la referencia a tales preferencias no pretende, en modo alguno, limitar y no limita el alcance de la presente invención en relación a dichos compuestos.

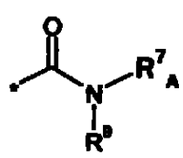
El significado del resto terminal **Z** descrito en detalle anteriormente es el de un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por las fórmulas parciales (1.1.1) a (1.1.15):



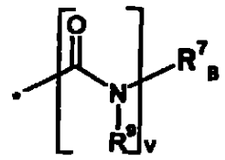
(1.1.1)



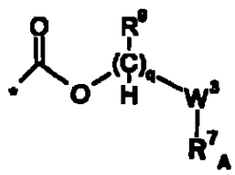
(1.1.2)



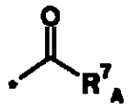
(1.1.3)



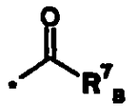
(1.1.4)



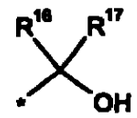
(1.1.5)



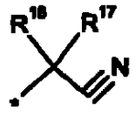
(1.1.6)



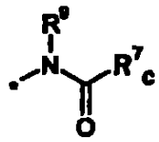
(1.1.7)



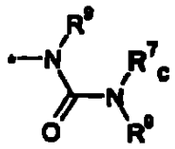
(1.1.8)



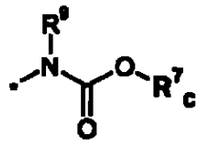
(1.1.9)



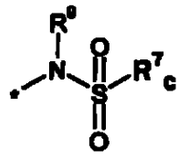
(1.1.10)



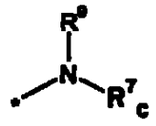
(1.1.11)



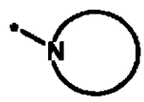
(1.1.12)



(1.1.13)



(1.1.14)



(1.1.15)

Los sustituyentes R^7_A, R^7_B y R^7_C, así como R^9, R^{16}, y R^{17} de las Fórmulas parciales enumeradas anteriormente, así como sus sub-sustituyentes R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{18}, y R^{19}, se definen anteriormente y proporcionan una delineación clara del alcance pretendido de los compuestos de la presente invención. Las realizaciones particulares dentro de dicho alcance comprenden los significados particulares de los sustituyentes R^7_A, R^7_B y R^7_C, y R^9, así como de los otros sustituyentes que forman parte

de la Fórmula (1.0.0). Tales realizaciones incluyen, pero sin limitación las descritas en los párrafos (i) a (vi) más adelante.

Para ayudar a los expertos en la técnica a considerar el alcance y extensión de la descripción de la presente invención descrita a continuación en el presente documento, se definen ciertos términos y expresiones usados en el presente documento en los párrafos inmediatamente posteriores.

Según se usan en el presente documento, las expresiones "-alquilo C_1-C_3", "-alquilo C_1-C_4", y "-alquilo C_1-C_6", se pretende que incluyan conformaciones de cadena ramificadas así como lineales de estos grupos alifáticos. Así, las expresiones referidas anteriormente incluyen, además de las entidades de cadena lineal metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, y *n*-hexilo, las entidades de cadena ramificada *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-pentano (2-metilbutano), 2-metilpentano, 3-metilpentano, 1-etilpropano, y 1-etilbutano. Los significados de las expresiones referidas anteriormente se pretende también sean de aplicación a dichas expresiones independientemente de que estén sustituidas o no. Por lo tanto, la expresión "alquilo C_1-C_3 fluorado" se pretende que englobe las diversas especies fluoradas de los grupos alifáticos *n*-propilo e *iso*-propilo.

Tanto Q^1 como Q^2 se definen en el presente documento como que comprenden un sistema de anillos de carbono saturados o insaturados que es un monociclo de 3 a 7 miembros, o que es un policiclo condensado de 7 a 12 miembros; donde opcionalmente un átomo de carbono de dicho sistema de anillos de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo seleccionado de N, O, y S; donde opcionalmente un segundo átomo de carbono del mismo, y de forma adicional opcionalmente un tercer átomo de carbono del mismo pueden reemplazarse por N. Estas definiciones se pretende que signifiquen primero, un sistema de anillos de carbono que tiene dos o más anillos, especialmente

biciclos y triciclos, más especialmente biciclos, en los que los anillos están condensados, es decir, hay presentes al menos un par de átomos de carbono que constituyen el enlace puente. Estos sistemas de anillos policíclicos pueden ser saturados o insaturados. Segundo, la definición referida anteriormente se pretende que signifique también un sistema de anillos de carbono que tiene dos o más anillos en el que dichos anillos son discontinuos, es decir, están unidos entre sí mediante un enlace covalente sencillo o doble y no hay presentes átomos de carbono que constituyen el enlace puente. Estos sistemas de anillos policíclicos pueden ser también saturados o insaturados.

Con respecto a la situación en la que se ha seleccionado un sistema de anillos de carbono que es discontinuo, al contrario que uno que está condensado, debe observarse que no se permite que el resto Q^1 sea un sistema de anillos de carbono discontinuo así. Por el contrario, se requiere que el resto Q^2 sea discontinuo en esta situación. Se proporciona adicionalmente en el presente documento que el resto Q^2 debe tener el significado de un sistema de anillos de carbono que es discontinuo, o debe tener el significado de un sistema de anillos de carbono "biarilo restringido". En consecuencia, estos dos requisitos esenciales se han unido en la expresión "biarilo discontinuo o restringido", que según se usa en el presente documento se pretende que signifique un sistema de anillos discontinuos o un sistema de anillos policíclicos condensados como se define anteriormente en el que (1) los átomos de carbono constituyentes del enlace puente están unidos mediante un enlace, es decir, no hay átomos de carbono adicionales entre dichos átomos de carbono constituyentes del enlace tipo puente; y (2) los heteroátomos, si están presentes, sólo están contenidos en un sistema policíclico de anillos condensados tricíclico o superior.

En consecuencia, los tipos de sistemas de anillos biarilo restringidos y

discontinuos que pueden comprender un significado de Q^2, pero que no pueden comprender un significado de Q^1 incluyen, entre otros, los siguientes, en los que los números detrás de los nombres se refieren a las Fórmulas parciales para ellos mencionadas en el presente documento en cualquier otra parte: bifenilo (1.2.1); 3-fenilpiridina (1.2.2); ciclohexilbenceno (1.2.3); [2,2']bipiridinilo (1.2.4.); biciclohexilo (1.2.5); 2-feniltiofeno (1.2.6); 2-fenilfurano (1.2.7); naftaleno (1.2.8); difenilmetano (1.2.9); 4,5-difenil-1H-imidazol (1.2.10); 3-bencilpiridina (1.2.11); 4,5-difeniloxazol (1.2.12); fluoreno (1.2.13); 9*H*-carbazol (1.2.14); feniléter (1.2.15); 1*H*-indol (1.2.16); quinolina (1.2.17); fenantreno (1.2.18); fenantridina (1.2.19); [3,3']bipiridinilo (1.2.20); [4,4']bipiridinilo (1.2.21); 2-ciclohexilpiridina (1.2.22); bifenileno (1.2.23); 3-benzhidrilpiridina (1.2.24); 2-feniltiazol (1.2.25); 2-feniloxazol (1.2.26); 5-fenilpirimidina (1.2.27); 10*H*-fenotiazina (1.2.28); 2-fenil-benzooxazol (1.2.29); 2-fenilbenzotiazol (1.2.30); 2-fenil-1*H*-benzoimidazol (1.2.31); y 10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[b,f]azepina (1.2.32).

Como ilustración adicional se entenderá que, por ejemplo, un resto naftilo es un resto biarilo restringido como se define en el presente documento, dado que es un biciclo condensado con un enlace entre los átomos de carbono que constituyen el enlace tipo puente, y no hay heteroátomos presentes. Un resto quinolinilo, por otra parte, aunque es también un biciclo condensado con un enlace entre los átomos de carbono que constituyen el enlace puente, no es un resto biarilo restringido según se usa en el presente documento, ya que hay también presente un heteroátomo de nitrógeno, y la definición de biarilo restringido según se usa en el presente documento requiere que el sistema de anillos condensados sea tricíclico o policíclico superior cuando haya un heteroátomo presente. El resto bifenilo es un ejemplo de un sistema de anillos discontinuo, en consecuencia, puede ser un significado de Q^2 pero no puede ser un

significado de Q^1.

Según se usa en el presente documento, la expresión "sistema de anillos de carbono saturados o insaturados que es... policiclo de 7 a 12 miembros, condensado o discontinuo" se pretende que incluya dichos sistemas de anillos de carbono condensados bi- y tricíclicos tales como norbornano, biciclo[2,2,2]octanilo, biciclo[3,2,1]octanilo, biciclo[3,3,0]octanilo, biciclo[3,3,1]nonanilo, ciclodecanilo, y adamantanilo. La expresión referida anteriormente se pretende también que incluya sistemas de anillos de carbono bi y tricíclicos monoinsaturados tales como biciclo[2,2,2]oct-5-enilo, y biciclo[2.2.2]oct-7-enilo; así como tales sistemas de anillos de carbono aromáticos bi- y tricíclicos tales como naftileno y bifenileno. La expresión referida anteriormente se pretende que incluya además dichos sistemas de anillos de carbono biciclos aromáticos discontinuos tales como bifenileno.

Los sistemas de anillos de carbono incluidos dentro del alcance de la expresión referida anteriormente y descrita anteriormente incluyen también restos en los que opcionalmente un átomo de carbono del mismo puede sustituirse con un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, y cuando se selecciona N, opcionalmente un segundo átomo de carbono del mismo puede reemplazarse por un heteroátomo seleccionado de N, O, y S. Los restos resultantes incluyen pirrolilo; pirrolidinilo; furanilo, tienilo; piridilo; pirimidinilo; piperidinilo; piperazinilo; imidazolilo; imidazolidinilo; oxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; indolilo; quinolinilo; isoquinolinilo; bencimidazolilo; benzoxazolilo; morfolinilo; quinuclidinilo; y azabiciclo[3,3,0]octanilo.

Según se usa en el presente documento con respecto a los compuestos de Fórmula (1.0.0), así como otras fórmulas y fórmulas parciales que se refieren a los mismos, cuando uno o más átomos de nitrógeno componentes de los mismos está o están representados como [N⇒(O)], comprende o comprenden una forma de óxido de

nitrógeno opcional de dicho(s) átomo(s) de nitrógeno. Cuando hay más de una de esas formas de óxido de nitrógeno, se seleccionan independientemente la una de la otra. Además, se apreciará que dicha(s) forma(s) de óxido de nitrógeno pueden representarse también como "[N⇨(O)$_u$]" donde u es 0 ó 1.

(i) Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellas que son un compuesto de Fórmula (1.0.0) en el que Q^1 es fenilo o piridilo; ◊ ◊ Q^2 es bifenilo, 3-fenilpiridina, ciclohexilbenceno, [2,2']bipiridinilo, biciclohexilo, naftaleno, o bifenileno; ◊ ◊ j es 1; ◊ ◊ m es 0 ó 1; ◊ ◊ n es 1; ◊ ◊ Z es un resto seleccionado de las Fórmulas parciales (1.1.1) a (1.1.3), (1.1.5), (1.1.6), y (1.1.10) a (1.1.14) donde $R^7{}_A$ es (a) -H, o -CH_3 sustituido con 0-3 R^{10} donde R^{10} es -F; o es -CH_3 sustituido con 0 ó 1 R^{10} donde R^{10} es - CN, -OR^{16} donde R^{16} es -CH_3 o -CH_2CH_3, o -$NR^{16}R^{17}$ o -$NR^{16}C(=O)R^{17}$ donde R^{16} y R^{17} son -H o -CH_3; (b) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o (c) fenilo o bencilo sustituido con 0-2 R^{10} donde R^{10} es -F, -Cl, -CF_3, -CH_3, o -CH_2OH, -SCH_3, -CN, -NO_2, -OR^{16}, o -$NR^{16}R^{17}$ donde R^{16} y R^{17} son -H, -CH_3, o -CH_2CH_3; ◊ ◊ R^9 es -H o -CH_3; ◊ ◊ W^1 es -O-; ◊ ◊ g es 1 y W^2 es -O- o -$CR^{29}R^{30}$- donde R^{29} y R^{30} son ambos -H, o g es 0 y W^2 está por tanto ausente, ◊ ◊ Y es =C($R^1{}_a$)-; ◊ ◊ $R^1{}_a$ es -H o -F; ◊ ◊ R^A y R^B son independientemente -H o -CH_3; o R^A y R^B se toman conjuntamente para formar un resto cicloalquil (C_3-C_7)-espiro; ◊ ◊ uno de R^C y R^D es -H y el otro es -H o -CH_3; ◊ ◊ R^1 y R^2 son -H, -F, o -OCH_3; ◊ ◊ R^3 es -H o -CH_3; y ◊ ◊ R^4, R^5 y R^6 son -H siempre que R^5 y R^6 no son ambos -H al mismo tiempo, -F, -Cl, -OCH_3, -CN; -NO_2, -C(=O)R^3 O-C(=O)O R^3 donde R^3 es -CH_3; o R^5 y R^6 se toman conjuntamente para formar un resto de Fórmula parcial (1.3.1), (1.3.2), (1.3.3), (1.3.4), (1.3.11), (1.3.12), o (1.3.15).

(ii) Las realizaciones preferidas del tipo descrito en el párrafo inmediatamente anterior son aquellas en las que Z es un resto de Fórmula parcial (1.1.1), (1.1.3), (1.1.6),

o (1.1.10); R^9 es -H; R^A y R^B son ambos -H; R^C y R^D son ambos -H; R^3 es -H; R^4 es -H; R^5 es -H, -F, -Cl, -CN, $-OCH_3$, o $-C(=O)CH_3$, o $-NO_2$; R^6 es -H siempre que R^5 y R^6 no sean ambos -H al mismo tiempo, o -F; o R^5 y R^6 se toman conjuntamente para formar un resto de Fórmula parcial (1.3.1) o Fórmula parcial (1.3.11) donde R^{23} y R^{24} están ambos ausentes.

(iii) Realizaciones adicionales de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula (1.0.0) en el que Q^1 es fenilo o piridilo; ◊ ◊ Q^2 es bifenilo, 3-fenilpiridina, ciclohexilbenceno, [2,2']bipiridinilo, biciclohexilo, naftaleno, o bifenileno; j es 1; ◊ ◊ m es 0 ó 1; ◊ ◊ n es 1; ◊ ◊ Z es un resto seleccionado de las Fórmulas parciales (1.1.4) y (1.1.7) donde R^7 es tetrazol-5-ilo, 1,2,4,-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-3-on-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, succinimidilo, pirrolidonilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, indolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, 1*H*-indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,6-naftiridinilo, o 1,8-naftiridinilo, todos los cuales están sustituidos independientemente con 0 ó 1 R^{14} donde R^{14} es $-CH_3$, $-OR^{16}$ donde R^{16} es -H, o $-CH_3$, oxo (=O), $-C(=O)OR^{16}$ donde R^{16} es -H o $-CH_3$; ◊ ◊ R^9 es -H o $-CH_3$; ◊ ◊ W^1 es -O-; ◊ ◊ g es 1 y W^2 es -O- o $-CR^{29}R^{30}$- donde R^{29} y R^{30} son ambos -H, o g es 0 y W^2 está por tanto ausente; ◊ ◊ Y es $=C(R^1_a)$-; ◊ ◊ R^1_a es -H; o -F; ◊ ◊ R^A y R^B son independientemente -H o $-CH_3$; o R^A y R^B se toman conjuntamente para formar un resto cicloalquil (C_3-C_7)-espiro; ◊ ◊ uno de R^C y R^D es -H y el otro es -H o $-CH_3$; ◊ ◊ R^1 y R^2 son -H, -F, o $-OCH_3$; ◊ ◊ R^3 es -H o $-CH_3$; y ◊ ◊ R^4, R^5 y R^6 son -H siempre que R^5 y R^6 no sean ambos -H al mismo tiempo, -F, -Cl, $-OCH_3$, -CN; $-NO_2$, o –C (=O) R^3 o $-C(=O)OR^3$

donde R^3 es $-CH_3$; o R^5 y R^6 se toman conjuntamente para formar un resto de Fórmula parcial (1.3.1), (1.3.2), (1.3.3), (1.3.4), (1.3.11), (1.3.12), o (1.3.15).

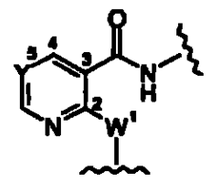
(iv) Las realizaciones preferidas del tipo descrito en el párrafo inmediatamente anterior son aquellas en las que R^9 es -H; R^A y R^B sean ambos -H; R^C y R^D son ambos -H; R^3 es -H; R^4 es -H; R^5 es -H, -F, -Cl, -CN, $-OCH_3$, $-C(=O)CH_3$, o $-NO_2$; R^6 es -H siempre que R^5 y R^6 no son ambos -H al mismo tiempo, o -F; o R^5 y R^6 se toman conjuntamente para formar un resto de Fórmula parcial (1.3.1) o Fórmula parcial (1.3.11) donde R^{23} y R^{24} están ambos ausentes.

(v) Las realizaciones adicionales de la presente invención incluyen un compuesto de Fórmula (1.0.0) en el que Q^1 es fenilo o piridilo; ◊ ◊ Q^2 es bifenilo, 3-fenilpiridina, ciclohexilbenceno, [2,2']bipiridinilo, biciclohexilo, naftaleno, o bifenileno; ◊ ◊ j es 1; ◊ ◊ m es 0 ó 1; ◊ ◊ n es 1; ◊ ◊ **Z** es un resto de Fórmula parcial (1.1.15) que comprende ftalimid-1-ilo, succinimid-1-ilo, pirrolid-2-on-1-ilo, glutarimid-1-ilo, piperid-2-on-1-ilo, pirid-2-on-1-ilo, imidazolidin-2,4-dion-1-ilo, 4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-tetrazol-1-ilo, bencimidazolin-2-on-1-ilo, norborn-5-on-2,3-dicarboximid-1-ilo, imidazolidin-2-on-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, tetrazol-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1*H*-pirazolo[4,5-*e*]piridin-7-on-2-ilo, 1*H*-indazol-3-on-2-ilo, 1*H*-bencimidazol-2-on-3-ilo, o pirrolo[3,4-*b*]piridin-5,7-dion-6-ilo; ◊ ◊ W^1 es -O-; ◊ ◊ g es 1 y W^2 es -O- o $-CR^{29}R^{30}$- donde R^{29} y R^{30} son ambos -H, o g es 0 y W^2 está por tanto ausente; ◊ ◊ Y es $=C(R^1{}_a)$-; ◊ ◊ $R^1{}_a$ es -H; o -F; ◊ ◊ R^A y R^B son independientemente -H o $-CH_3$; o R^A y R^B se toman conjuntamente para formar un resto cicloalquil (C_3-C_7)-espiro; ◊ ◊ uno de R^C y R^D es -H y el otro es -H o $-CH_3$; ◊ ◊ R^1 y R^2 son -H, -F, o $-OCH_3$; ◊ ◊ R^3 es -H o $-CH_3$; y ◊ ◊ R^4, R^5 y R^6 son -H siempre que R^5 y R^6 no sean ambos -H al mismo tiempo, -F, -Cl, $-OCH_3$, -CN; $-NO_2$, o $-C(=O)OR^3$ donde R^3 es $-CH_3$; o R^5 y R^6 se toman conjuntamente para

formar un resto de Fórmula parcial (1.3.1), (1.3.2), (1.3.3), (1.3.4), (1.3.11), (1.3.12), o (1.3.15), donde para las Fórmulas parciales (1.3.11) y (1.3.12) R^{23} y R^{24} están ambos ausentes.

(vi) Las realizaciones preferidas del tipo descrito en el párrafo inmediatamente anterior son aquellas en las que R^9 es -H; R^A y R^B son ambos -H; R^C y R^D son ambos -H; R^3 es -H; R^4 y R^5 son ambas -H, y R^6 es -F; o R^5 y R^6 se toman conjuntamente para formar un resto de Fórmula parcial (1.3.1) o (1.3.11).

Una parte del núcleo central de los compuestos de Fórmula (1.0.0) es el de una nicotinamida de Fórmula (1.0.1):



(1.0.1)

derivada del ácido nicotínico. Esta parte del núcleo central se elabora después definiendo el resto Y como = $C(R^1_a)$-, o $[N\rightarrow(O)_k]$- donde k es 0 ó 1, y donde el símbolo $\rightarrow(O)$ indica un heteroátomo de nitrógeno en forma de su N-óxido cuando k es 1. Los restos heterocíclicos que contienen N que definen R^7_B y R^7_C, opcionalmente uno o más de los N-heteroátomos que comprenden dichos restos heterocíclicos pueden estar en forma del N-óxido de dichos N-heteroátomos. En consecuencia, las consideraciones que conciernen los N-óxidos que se acaban de describir son de aplicación también a tales restos que contienen N-óxidos que definen R^7_B y R^7_C.

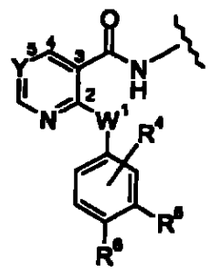
Cuando Y tiene el significado de -[N=] $(O)_k$]- los compuestos de la presente invención son pirimidinas. El grupo pirimidina de los compuestos de Fórmula (1.0.0) es una parte significativa del alcance de la presente invención. Se prefiere, sin embargo, que los compuestos de Fórmula (1.0.0) tengan el resto Y definido como =C(R^1_a)- donde el sustituyente R^1_a se selecciona independientemente de los otros sustituyentes que forman los compuestos de Fórmula (1.0.0).

Además de -H, el R^1_a del resto =C(R^1_a)- se define como un miembro seleccionado del grupo constituido por: -F; -Cl; -CN; -NO_2; -alquilo C_1-C_4; -alquinilo C_2-C_4; -alquilo C_1-C_3 fluorado; -alcoxi C_1-C_3 fluorado; -OR^{16}; y -C(=O)$NR^{12}_aR^{12}_b$; donde R^{12}_a y R^{12}_b son cada uno independientemente -H; CH_3; -CH_2CH_3; -$CH_2CH_2CH_3$; -$CH_2(CH_3)_2$; -$CH_2CH_2CH_2CH_3$; -$CH(CH_3)CH_2CH_3$; -$CH_2CH(CH_3)_2$; -$C(CH_3)_3$; ciclopropilo; ciclobutilo; o ciclopentilo.

Se prefiere que el sustituyente R^1_a del resto =C(R^1_a)- signifique -H; -F; -Cl; -CH_3; -OCH_3; o -alquinilo C_2-C_4; más preferiblemente R^1_a es -F o -H.

5.1 Unión (W^1) y el resto Q^1 sustituido con R^4, R^5, y R^6

El núcleo central de nicotinamida de los compuestos de Fórmula (1.0.0) se caracteriza por la formación en el átomo de carbono en la posición 2 del anillo piridilo o pirimidinilo de un enlace a un anillo que comprende el resto Q^1. En realizaciones preferidas, el resto Q^1 tiene el significado de un anillo fenilo que está sustituido en *para* con un resto R^6, sustituido en *meta* con un resto R^5, o sustituido en una cualquiera de las posiciones restantes con un resto R^4, dando como resultado un resto de Fórmula parcial (1.0.3):



(1.0.3)

donde W^1 tiene el significado de -O-; $-S(=O)_t-$, donde t es 0, 1, ó 2; o $-N(R^3)-$ es -H; -alquilo C_1-C_3; fenilo; bencilo; o $-OR^{16}$, donde R^{16} tiene el mismo significado definido anteriormente.

En otras realizaciones de la presente invención, W^1 tiene el significado de $-S(=O)_t$, donde t es 0, 1, ó 2; y preferiblemente tiene el significado -S- mediante el cual se forma un enlace tioéter. Cuando el átomo de azufre del enlace tioéter está oxigenado, da como resultado un enlace sulfinilo o sulfonilo. En otras realizaciones adicionales, cuando W^1 tiene el significado de $-N(R^3)-$, se forma un enlace amino, que preferiblemente será -NH-. Sin embargo, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido y cuando este es el caso, se prefiere que dicho sustituyente sea $-CH_3$.

Los significados de los sustituyentes R^4, R^5, y R^6 se seleccionan del mismo grupo de definiciones, pero se entenderá que dichos significados se seleccionan de forma independiente entre sí. R^5 y R^6 pueden ser también -H siempre que no sean ambos -H al mismo tiempo. En consecuencia, cuando el resto Q^1 tiene el significado de un anillo fenilo, puede estar sustituida la posición *para* (R^6), *meta* (R^5), u *orto* (R^4), del anillo fenilo, o pueden estar sustituidas las tres posiciones, o puede estar sustituida cualquier combinación de dichas posiciones. Se prefiere sin embargo, en los compuestos de Fórmula (1.0.0) que estén sustituidas las posiciones *para* y/o *meta*, mejor que la posición *orto*.

Cuando el resto Q^1 tiene el significado preferido de un anillo fenilo, R^5 y R^6

pueden tomarse conjuntamente también para formar un miembro seleccionado de un grupo de fórmulas parciales descritas en más detalle más adelante. Algunos de estos significados de R^5 y R^6 tomados conjuntamente constituyen también realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula (1.0.0).

R^5 y R^6 pueden ser -H siempre que los dos no sean -H al mismo tiempo; en consecuencia, siempre habrá un sustituyente en una o ambas posiciones ocupadas por R^5 y R^6. Además de -H; R^5 y R^6 pueden, entre otros ser -F; -Cl; -CN; $-NO_2$; $-C(=O)R^{16}$; $-OR^{16}$; $-C(=O)OR^{16}$; o $-NR^{16}R^{17}$. Cuando R^5 es -H y R^6 es -F, dan como resultado las realizaciones preferidas de la presente invención. En una realización preferida adicional de la presente invención, R^5 y R^6 pueden ser también $-OR^{16}$, donde R^{16} es hidrógeno; alquilo C_1-C_4; o cicloalquilo C_3-C_6; en los que dicho alquilo y cicloalquilo están sustituidos por 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por -F y -Cl. Otras realizaciones preferidas son aquellas en las que R^{16} es metilo; difluorometilo; etilo; o ciclopentilo.

El químico médico apreciará que la elección de sustituyentes entre los descritos anteriormente estará influenciada por el efecto que dichos sustituyentes tienen a su vez sobre las propiedades fisicoquímicas de las moléculas globales resultantes. El presente estado de la técnica proporciona la capacidad de sintetizar rápida y fácilmente un gran número de compuestos químicamente muy similares basándose en la elección de sustituyentes descrita anteriormente, y a partir de ahí experimentar la eficiencia relativa de las moléculas resultantes con procedimientos rápidos de experimentación *in vitro*. La síntesis química de combinación y los métodos de experimentación disponibles en la actualidad en la técnica han expandido incluso considerablemente más el número de combinaciones de sustituyentes que pueden evaluarse de forma rápida. La información que se ha producido así a través del uso de estas técnicas permite una predicción

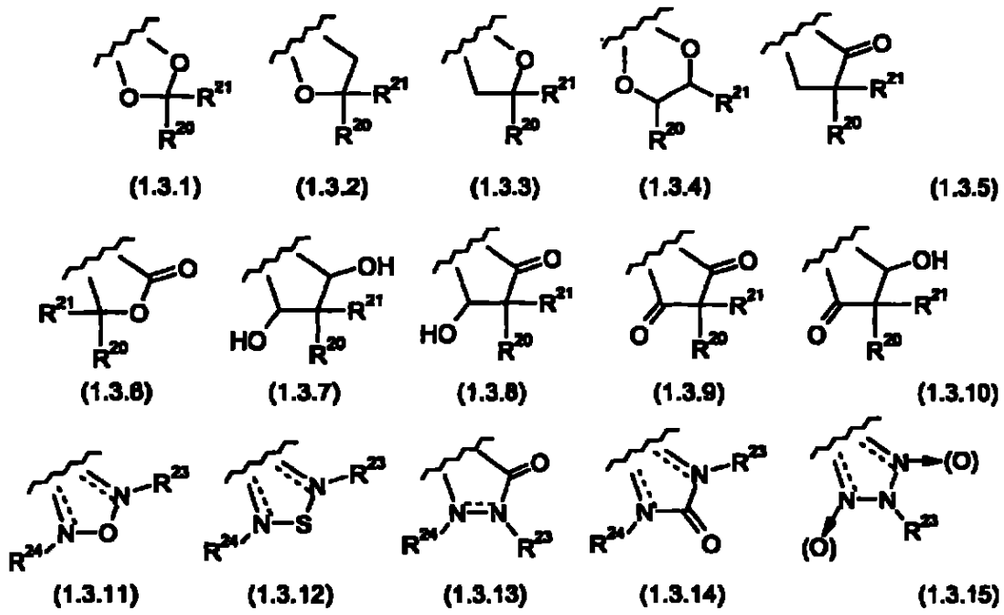
razonable en el presente documento de ciertas preferencias que existen en lo que se refiere a los diversos métodos de la presente invención. Tales realizaciones preferidas se describen en detalle en el presente documento.

Las realizaciones preferidas de la presente invención incluyen además aquellas en las que tanto R^5 como R^6 son -F; en las que R^5 es -H y R^6 es -F; y en las que R^6 es -H y R^5 es -F; $-OR^{16}$, por ejemplo, $-OCH_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, o $-OCF_3$; -CH; -COOH; $-COOCH_3$; $-CONH_2$; $-OCOCH_3$; o NH_2. Las realizaciones más preferidas son aquellas en las que R^5 es -H y R^6 es -F; R^5 es -CN y R^6 es -H; y R^5 es $-NO_2$, -CN, $-OCH_3$, o $-C(=O)CH_3$, y R^6 es -H.

R^5 y R^6 pueden seleccionarse también de sustituyentes que comprenden -alquilo C_1-C_4 y -alcoxi C_1-C_4 en los que dicho alquilo y alcoxi están sustituidos con 0 a 3 sustituyentes -F o -Cl; ó 0 ó 1 sustituyentes alcoxi (C_1-C_2)-carbonilo-; alquil (C_1-C_2)carbonilo-; o alquil (C_1-C_4)carboniloxi-.

5.2.0 Q^1 es fenilo y R^5, y R^6 se toman conjuntamente

Cuando el resto Q^1 tiene el significado preferido de un anillo fenilo, R^5 y R^6 pueden tomarse también conjuntamente para formar un resto que es un miembro seleccionado del grupo constituido por las Fórmulas parciales (1.3.1) a (1.3.15):

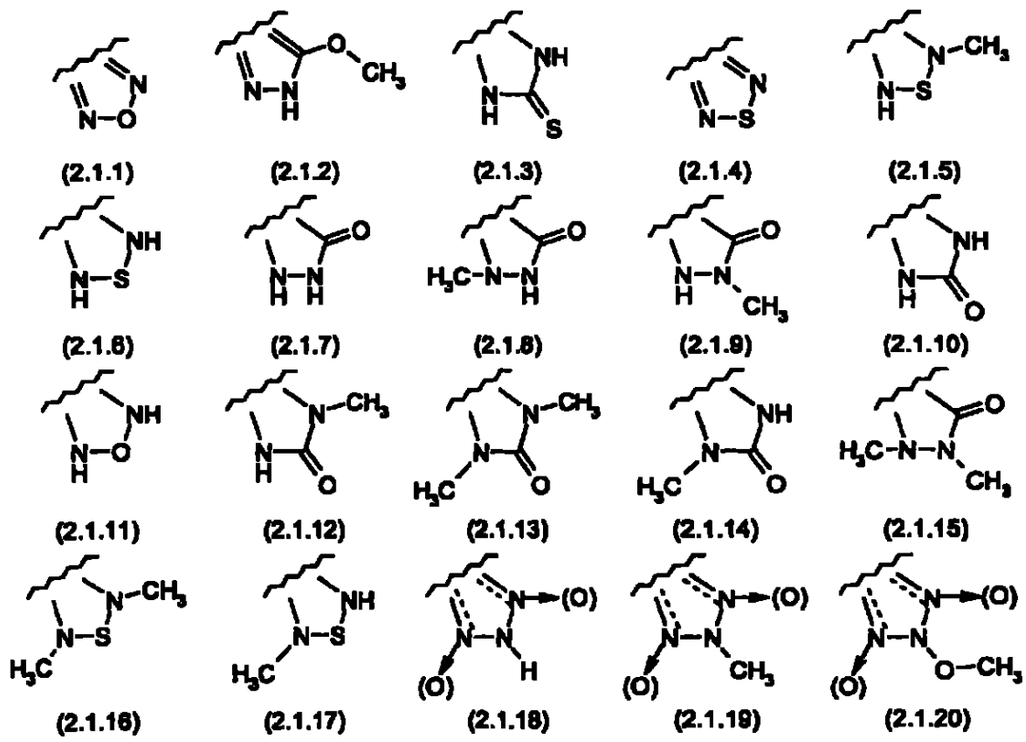


en las que R^{20} y R^{21} son cada uno un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por -H; -F; -Cl; $-CH_3$; $-CH_2F$; $-CHF_2$; $-CF_3$; $-OCH_3$; y $-OCF_3$; y R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente -H; $-CH_3$; $-OCH_3$; $-CH_2CH_3$; $-OCH_2CH_3$; $-CH_2CH_2CH_3$; $-CH_2(CH_3)_2$; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$; $-CH_2CH(CH_3)_2$; $-C(CH_3)_3$; o están ausentes en cuyo caso la línea discontinua — representa un enlace doble. Para el resto de Fórmula parcial (1.3.13) los componentes del átomo de nitrógeno se representan como - [N(⇨O)]- y por lo tanto comprenden formas de óxido de nitrógeno opcionales de dichos átomos de nitrógeno, seleccionados independientemente entre sí. Se apreciará que dicha forma de óxido de nitrógeno puede representarse también como -N (⇨$O)_j$] donde j es 0 ó 1, como en la Fórmula (1.0.0).

Cuando el resto Q^1 tiene el significado preferido de un anillo fenilo, y cuando R^5 y R^6 se toman conjuntamente para formar el resto de Fórmula parcial (1.3.1) y R^{20} y R^{21} son ambos hidrógeno, junto con el grupo fenilo al que están unidos se forma un grupo

1,3-benzodioxol. De forma análoga, la estructura de Fórmula parcial (1.3.2) forma un grupo 1,4-benzodioxano.

Cuando el resto Q^1 tiene el significado preferido de un anillo fenilo, y cuando R^5 y R^6 se toman conjuntamente para formar los restos de Fórmulas parciales (1.3.9) a (1.3.13) y R^{23} y R^{24} son como se ha definido, se forman benzofurazano, benzotiofurazano, triazol, y otros grupos análogos, así como derivados sustituidos de los mismos, incluyendo, entre otros, los siguientes restos de Fórmulas parciales (2.1.1) a (2.1.20):

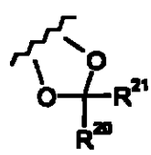


en las que la línea discontinua ---- en las Fórmulas parciales (2.1.18), (2.1.19), y (2.1.20) representa un enlace doble cuando ningún átomo de oxígeno se une al átomo de

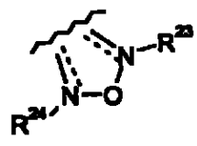
nitrógeno correspondiente, y representa un enlace sencillo cuando un átomo de oxígeno se une a dicho átomo de nitrógeno correspondiente.

Los expertos en la técnica en la preparación de moléculas orgánicas apreciarán que los compuestos de Fórmula (1.0.0) en los que R^5 y R^6 se toman conjuntamente para formar restos de Fórmulas parciales (2.1.2), (2.1.3), (2.1.7), (2.1.8), (2.1.10), (2.1.12), y (2.1.14) ilustradas anteriormente existen en formas tautómeras, y cada resto de dichas Fórmulas parciales (2.1.2), (2.1.3), (2.1.7), (2.1.8), (2.1.10), (2.1.12), y (2.1.14) tiene un tautómero contrario. Estos tautómeros están relacionados por el desplazamiento de un hidrógeno y uno o más enlaces π, y cuando sea necesario, los expertos en la técnica podrán fácilmente discernir o determinar qué forma tautómera está presente o es la más estable.

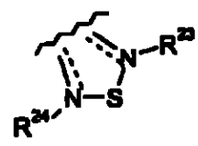
Las realizaciones preferidas de la presente invención resultan directamente de la definición de R^5 y R^6 cuando se toman conjuntamente para formar un resto que es un miembro seleccionado del grupo constituido por las Fórmulas parciales (1.3.1), (1.3.11), (1.3.12), (1.3.15):



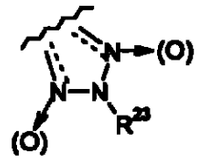
(1.3.1)



(1.3.11)

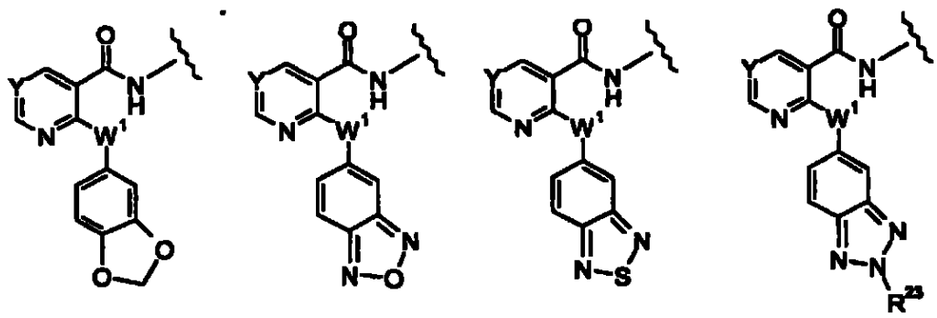


(1.3.12)



(1.3.15)

En consecuencia, adicionalmente resultan restos de Fórmulas parciales (1.0.15) a (1.0.18):



(1.0.15) (1.0.16) (1.0.17) (1.0.18)

donde R^{23} es -H o $-CH_3$; y W^1 tiene el significado de -O-; $-S(=O)_t-$, donde t es 0, 1, ó 2; o $-N(R^3)-$ donde R^3 es como se define en el presente documento y es preferiblemente -H o $-CH_3$. En compuestos preferidos de Fórmula (1.0.0), W tiene el significado de -O- mediante el cual se crea un enlace éter para unir el heterociclo bicíclico benzocondensado al núcleo central de nicotinamida.

En realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula (1.0.0), R^{23} y R^{24} están ambos ausentes, excepto en los compuestos del tipo ilustrado por la Fórmula parcial (1.3.11), donde únicamente uno de R^{23} o R^{24} puede estar ausente. Se reconocerá que cuando R^{23} o R^{24} están ambos ausentes, y las líneas discontinuas: — en consecuencia representan enlaces dobles, la porción fenilo de los heterociclos bicíclicos benzocondensados resultantes representados no pueden tener todos los enlaces dobles representados en dichas Fórmulas parciales, dado que el resultado sería átomos de carbono pentavalentes en dicha porción fenilo que no son posibles.

En consecuencia, cuando R^{23} y R^{24} están ambos ausentes, los compuestos resultantes se caracterizan por estructuras tales como las que se muestran en las Fórmulas parciales (1.0.16) y (1.0.17) anteriores.

En otras realizaciones de los compuestos de Fórmula (1.0.0) los sustituyentes R^{20} y R^{21} de los heterociclos bicíclicos benzocondensados representados por la Fórmula

parcial (1.3.1) son -H, -F, -Cl, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$. Preferiblemente, R^{20} y R^{21} son ambos -H o -F, en cuyo caso, los compuestos resultantes se caracterizan por la estructura que se muestra en la Fórmula parcial (1.0.15) anteriormente, o por su análogo difluoro correspondiente (no se muestra). Los sustituyentes R^{23} y R^{24} de los heterociclos bicíclicos benzocondensados representados por los restos de Fórmulas parciales (1.3.9) a (1.3.13) son cada uno independientemente -H; $-CH_3$; $-OCH_3$; o está ausente en cuyo caso, la línea discontinua —- representa un enlace doble. Se entenderá, por supuesto, que cuando R^{23} y R^{24} están ausentes no hay átomos de carbono pentavalentes en la porción fenilo de dichos heterociclos bicíclicos benzocondensados con benzo. Las estructuras heterocíclicas bicíclicas benzocondensadas resultantes se muestran en las Fórmulas parciales (1.0.15) a (1.0.18) anteriores.

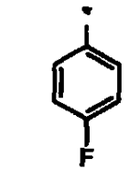
5.2.1 Q^1 es distinto de fenilo

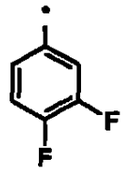
Además de aquellas realizaciones de la presente invención en las que Q^1 tiene el significado preferido de fenilo, la presente invención se ha definido también anteriormente como que concierne a un compuesto de Fórmula (1.0.0) en el que Q^1 tiene el significado definido anteriormente como un resto que comprende un sistema de anillos de carbono saturados o insaturados que es un monociclo de 3 a 7 miembros, o que es un policiclo condensado de 7 a 12 miembros; en los que opcionalmente un átomo de carbono de dicho sistema de anillos de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo seleccionado de N, O, y S; donde opcionalmente un segundo átomo de carbono del mismo, y de forma adicional opcionalmente un tercer átomo de carbono del mismo pueden reemplazarse por N. La presente invención concierne además un compuesto de Fórmula (1.0.0) en el que Q^1 comprende especialmente un miembro seleccionado del grupo constituido por pirrolilo; pirrolidinilo; furanilo; tienilo; piridilo; pirimidinilo; piperidinilo; piperazinilo; imidazolilo; imidazolidinilo; oxazolilo;

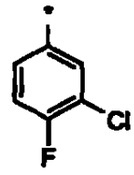
isoxazolilo; morfolinilo; tiazolilo; indolilo; quinolinilo; isoquinolinilo; bencimidazolilo; benzoxazolilo; quinuclidinilo; y azabiciclo[3.3.0]octanilo; un resto -cicloalquilo C_3-C_7 monocíclico; un resto cicloalquenilo C_5-C_7 monocíclico, que es un miembro seleccionado del grupo constituido por ciclopentenilo, ciclohexenilo, y ciloheptenilo; y un resto cicloalquilo C_7-C_{10} o cicloalquenilo C_7-C_{10} bicíclicos que es un miembro seleccionado del grupo constituido por norbornanilo, norbornenilo, biciclo[2,2,2]octanilo, biciclo[3,2,1]octanilo, biciclo[3,3,0]octanilo, biciclo[2,2,2]oct-5-enilo, biciclo[2,2,2]oct-7-enilo, biciclo[3,3,1]nonanilo, ciclodecanilo, y adamantanilo.

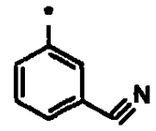
5.2.2 Restos Q^1 subgenéricos representativos

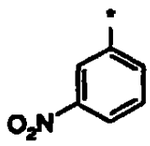
Adicionalmente la presente invención concierne todavía especialmente un compuesto de Fórmula (1.0.0) en el que particularmente Q^1 y los sustituyentes R^4, R^5 y R^6 se seleccionan de forma tal que el término a mano izquierda de dicho compuesto de Fórmula (1.0.0) está representado por las siguientes Fórmulas parciales (2.0.1) a (2.0.72):

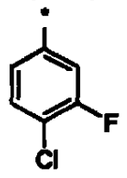

(2.0.1)

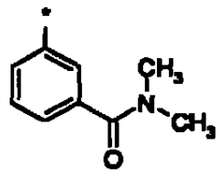

(2.0.2)

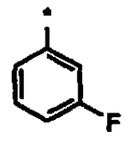

(2.0.3)

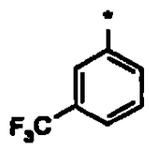

(2.0.4)

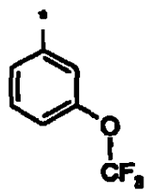

(2.0.5)

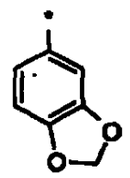

(2.0.6)

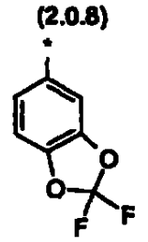

(2.0.7)

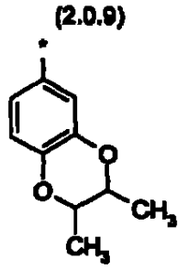

(2.0.8)

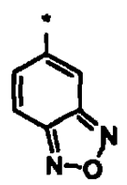

(2.0.9)

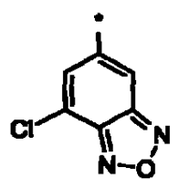

(2.0.10)

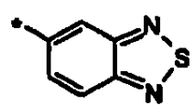

(2.0.11)

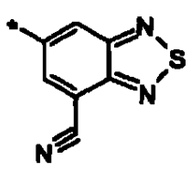

(2.0.12)

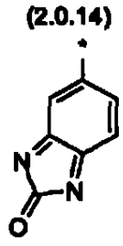

(2.0.13)

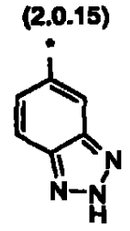

(2.0.14)

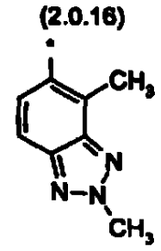

(2.0.15)


(2.0.16)

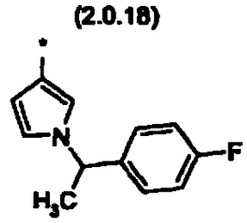

(2.0.17)

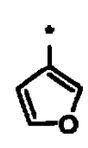

(2.0.18)

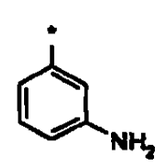

(2.0.19)

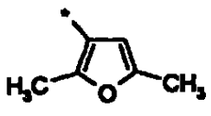

(2.0.20)

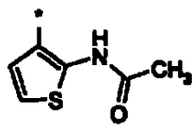

(2.0.21)

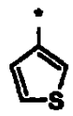

(2.0.22)

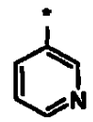

(2.0.23)

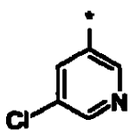

(2.0.24)

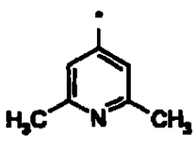

(2.0.25)

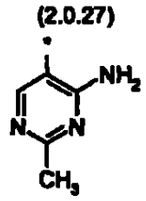

(2.0.26)

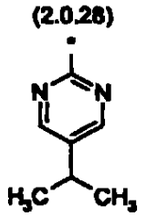

(2.0.27)

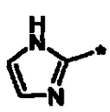

(2.0.28)

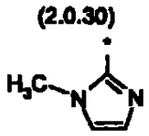

(2.0.29)

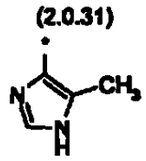

(2.0.30)

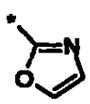

(2.0.31)

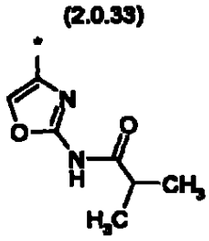

(2.0.32)

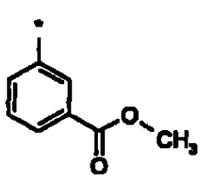

(2.0.33)

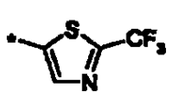

(2.0.34)

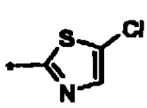

(2.0.35)


(2.0.36)


(2.0.37)

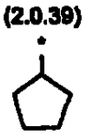

(2.0.38)

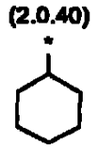

(2.0.39)

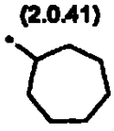

(2.0.40)

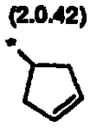

(2.0.41)

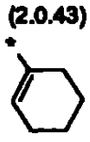

(2.0.42)

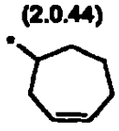

(2.0.43)


(2.0.44)


(2.0.45)

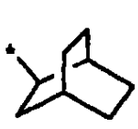

(2.0.46)


(2.0.47)

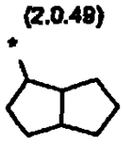

(2.0.48)

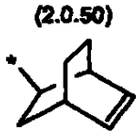

(2.0.49)

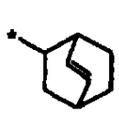

(2.0.50)

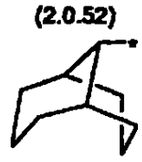

(2.0.51)

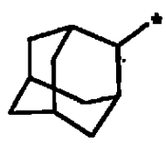

(2.0.52)

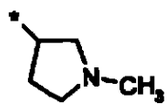

(2.0.53)

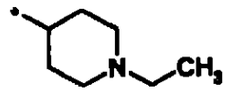

(2.0.54)

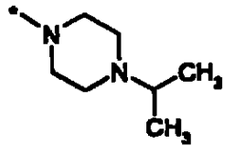

(2.0.55)

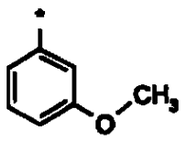

(2.0.56)

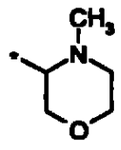

(2.0.57)

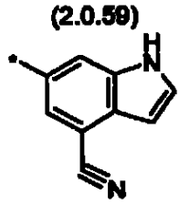

(2.0.58)

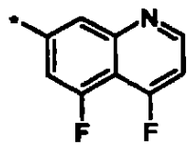

(2.0.59)

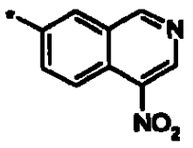

(2.0.60)

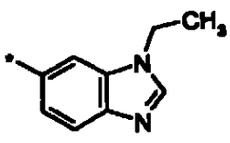

(2.0.61)

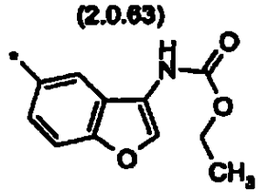

(2.0.62)

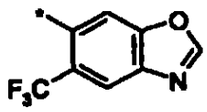

(2.0.63)

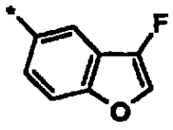

(2.0.64)

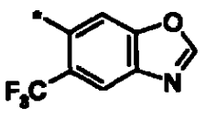

(2.0.65)

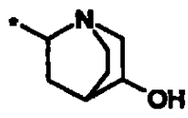

(2.0.66)

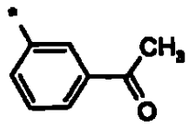

(2.0.67)


(2.0.68)


(2.0.69)


(2.0.70)

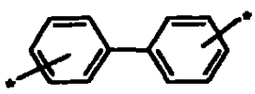

(2.0.71)


(2.0.72)

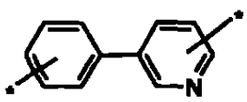
5.3.0 El resto Q^2

El resto Q^2 es una de las características clave de los compuestos de Fórmula (1.0.0) y se denomina en el presente documento resto biarilo. Según se usa en el presente documento, el término "biarilo" incluye no sólo los grupos biarilos convencionales tales como bifenilo, sino variantes condensadas de los mismos, variantes que contienen naftilo y variantes que contienen heteroátomos de los mismos, y variantes benzhidrilo de los mismos. Por lo tanto, los grupos biarilo que definen el resto Q^2 comprenden, entre otros, bifenilo (1.2.1); 3-fenilpiridina (1.2.2); ciclohexilbenceno (1.2.3); [2,2']bipiridinilo (1.2.4); biciclohexilo (1.2.5); 2-feniltiofeno (1.2.6); 2-fenilfurano (1.2.7); naftaleno (1.2.8); difenilmetano (1.2.9); 4,5-difenil-1H-imidazol

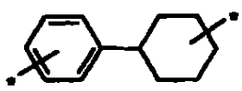
(1.2.10); 3-bencilpiridina (1.2.11); 4,5-difeniloxazol (1.2.12); fluoreno (1.2.3); 9*H*-carbazol (1.2.14); feniléter (1.2.15); 1*H*-indol (1.2.16); quinolina (1.2.17); fenantreno (1.2.18); fenantridina (1.2.19); [3,3']bipiridinilo (1.2.20); [4,4']bipiridinilo (1.2.21); 2-ciclohexilpiridina (1.2.22); bifenileno (1.2.23); 3-benzhidrilpiridina (1.2.24); 2-feniltiazol (1.2.25); 2-feniloxazol (1.2.26); 5-fenilpirimidina (1.2.27); 10*H*-fenotiazina (1.2.28); 2-fenilbenzooxazol (1.2.29); 2-fenilbenzotiazol (1.2.30); 2-fenil-1*H*-benzoimidazol (1.2.31); y 10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[b,f]azepina (1.2.32). Las referencias numéricas entre paréntesis con los significados referidos anteriormente del resto Q^2 corresponden a las fórmulas estructurales, que pueden representarse mediante las Fórmulas parciales (1.2.1) a (1.2.32) a continuación. Debe tenerse en cuenta que los puntos de unión en cualquiera de los dos lados del resto biarilo se han ilustrado como que no son específicos de forma que dichas Fórmulas parciales pueden englobar variaciones dentro de cada resto que se considera que están dentro del alcance de la presente invención:



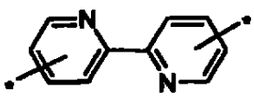
(1.2.1)



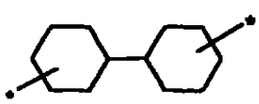
(1.2.2)



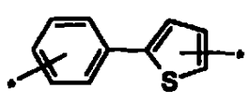
(1.2.3)



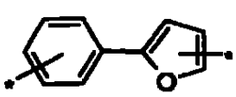
(1.2.4)



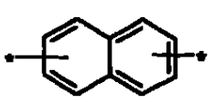
(1.2.5)



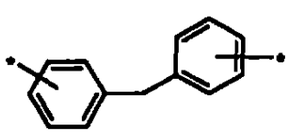
(1.2.6)



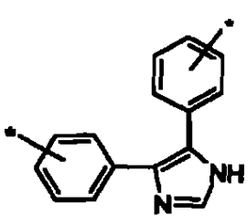
(1.2.7)



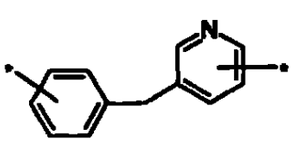
(1.2.8)



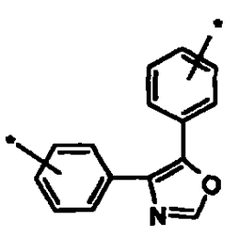
(1.2.9)



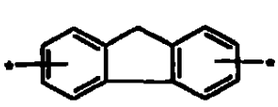
(1.2.10)



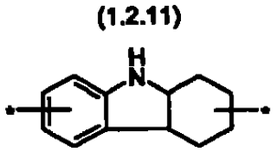
(1.2.11)



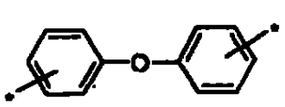
(1.2.12)



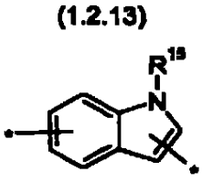
(1.2.13)



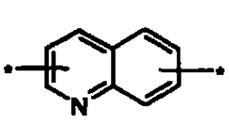
(1.2.14)



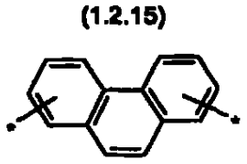
(1.2.15)



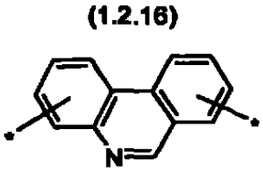
(1.2.16)



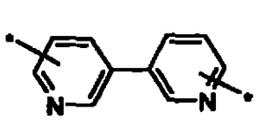
(1.2.17)



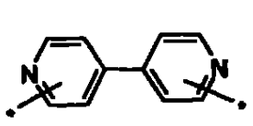
(1.2.18)



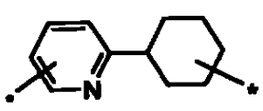
(1.2.19)



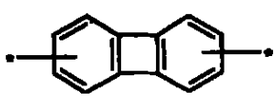
(1.2.20)



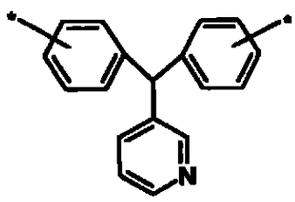
(1.2.21)



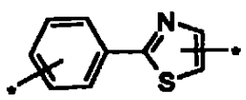
(1.2.22)



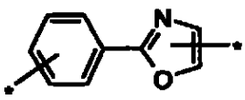
(1.2.23)



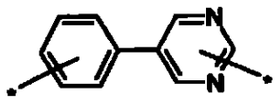
(1.2.24)



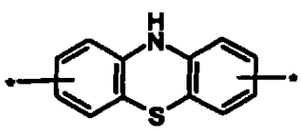
(1.2.25)



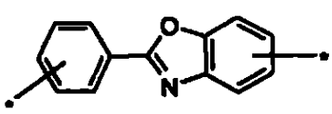
(1.2.26)



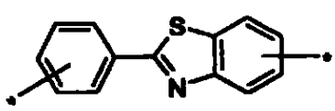
(1.2.27)



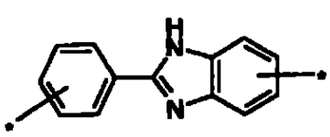
(1.2.28)



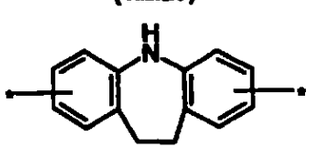
(1.2.29)



(1.2.30)



(1.2.31)



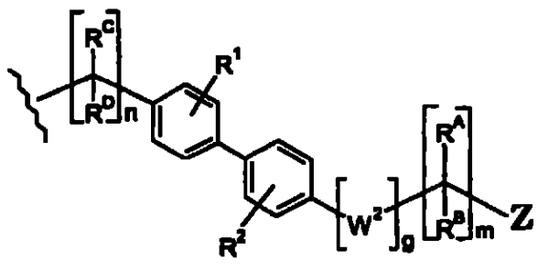
(1.2.32)

Los grupos ilustrados anteriormente de Fórmulas parciales (1.2.1) a (1.2.32) que definen el resto Q^2 están sustituidos opcionalmente con R^1 y R^2, donde R^1 y R^2 pueden aparecer de forma individual o conjunta en cualquier anillo o anillos que comprenden un resto o parte componente de las Fórmulas parciales (1.2.1) a (1.2.32) que definen Q^2. R^1 y R^2 son cada uno un miembro seleccionado de forma independiente del grupo constituido por -H; -F; -Cl; $-R^{12}$; $-OR^{12}$; $-S(=O)_pR^{12}$; $-C(=O)OR^{12}$; $-OC(=O)R^{12}$; =O (oxo), -CN; $-NO_2$; $-C(=O)NR^{12}R^{13}$; $-OC(=O)NR^{15}R^{12}$; $-NR^{14}C(=O)NR^{15}R^{12}$; $-NR^{14}C(=NR^{14})NR^{15}R^{12}$; $-NR^{14}C(=NCN)NR^{15}R^{12}$; $-NR^{14}C(=N\text{-}NO_2)NR^{15}R^{12}$; $-C(=NR^{14})NR^{15}R^{12}$; $-OC(=NR^{14})NR^{15}R^{12}$; $-OC(=N\text{-}NO_2)NR^{15}R^{12}$; $-NR^{15}R^{12}$; $-CH_2NR^{15}R^{12}$; $-NR^{14}C(=O)R^{12}$; $-NR^{14}C(=O)OR^{12}$; $=NOR^{12}$; $-NR^{14}S(=O)_pR^{13}$; y $-S(=O)_pNR^{12}R^{13}$; donde R^{12}, R^{13}, R^{14}, y R^{15} tienen los significados definidos

anteriormente.

5.3.1. Q^2 es bifenilo sustituido con R^1 y R^2

El lado izquierdo de un compuesto de Fórmula (1.0.0) tiene un núcleo de nicotinamida con un enlace éter, tioéter o sulfonilo a un grupo fenilo sustituido; mientras que el lado derecho de un compuesto de Fórmula (1.0.0) comprende realizaciones preferidas en las que Q^2 tiene el significado preferido de un bifenilo que está sustituido con los sustituyentes R^1 y R^2. Preferiblemente, solo un único sustituyente, R^1 o R^2 está presente en cada anillo, y el grupo bifenilo está sustituido en la posición 4 por el resto que contiene los sustituyentes R^A, R^B, y Z. Este lado derecho preferido del compuesto de Fórmula (1.0.0) puede representarse mediante la Fórmula (1.0.4):



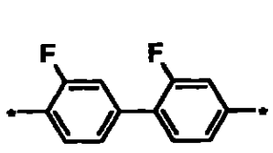
(1.0.4)

Donde R^1 y/o R^2 es -H, preferiblemente no habrá sustituyente en ninguna posición unida al resto del lado izquierdo de la molécula de Fórmula (1.0.0). Otras realizaciones que son preferidas son aquellos compuestos de la presente invención que tienen un sustituyente, especialmente un sustituyente en la posición 2 de cualquiera o ambos grupos fenilo que comprenden el resto bifenilo. Así, en algunas realizaciones preferidas de los compuestos de la presente invención, el significado de R^1 y R^2 se

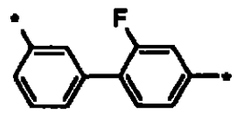
define como -H; -Cl; -F; alquilo C_1-C_3 clorado y/o fluorado; alcoxi C_1-C_3 clorado y/o fluorado; o alquinilo C_2-C_4.

Se prefiere tener un grupo halógeno en el punto de la molécula ocupado por el sustituyente R^1 o R^2, dado que habitualmente da como resultado una actividad inhibidora mejorada. Se contempla que está dentro del alcance de la presente invención que R^1 o R^2 es un grupo lipófilo pequeño que comprende -Cl o -F; alquilo C_1-C_3 clorado y/o fluorado; o alcoxi C_1-C_3 clorado y/o fluorado.

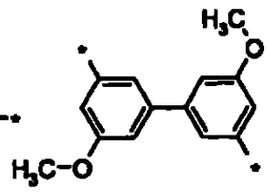
En consecuencia, las realizaciones de la presente invención en las que el resto Q^2 está sustituido con R^1 y opcionalmente con R^2 incluye los representados por las Fórmulas parciales (2.6.1) a (2.6.12):



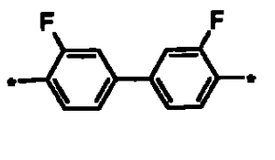
(2.6.1)



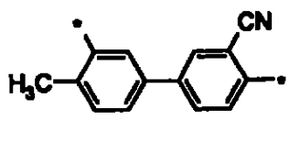
(2.6.2)



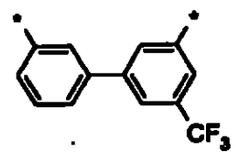
(2.6.3)



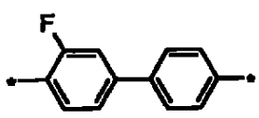
(2.6.4)



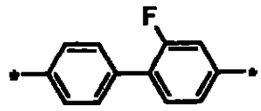
(2.6.5)



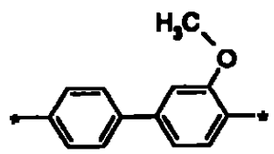
(2.6.6)



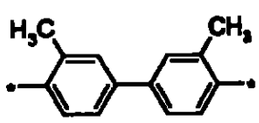
(2.6.7)



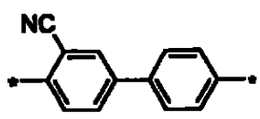
(2.6.8)



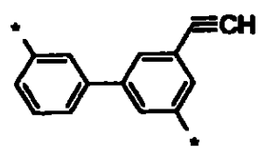
(2.6.9)



(2.6.10)



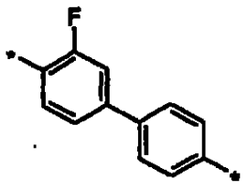
(2.6.11)

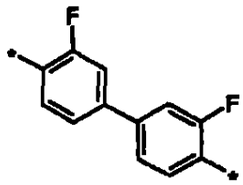


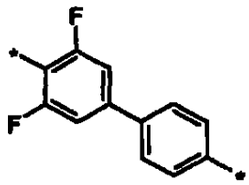
(2.6.12)

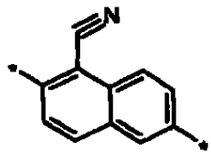
5.3.2. Q^2 en realizaciones específicas

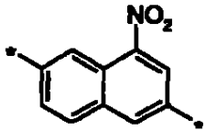
La presente invención concierne también adicionalmente de forma especial un compuesto de Fórmula (1.0.0) en el que particularmente Q^2 y los sustituyentes R^1 y R^2 se seleccionan de tal forma que esta parte del término del lado derecho de dicho compuesto de Fórmula (1.0.0) está representado por las Fórmulas parciales siguientes (3.0.1) a (3.0.29) expuestas a continuación.

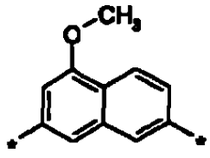

(3.0.1)

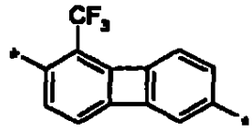

(3.0.2)

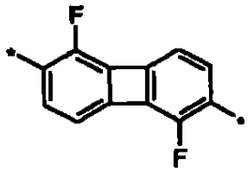

(3.0.3)

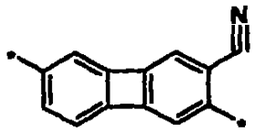

(3.0.4)


(3.0.5)

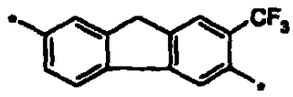

(3.0.6)


(3.0.7)

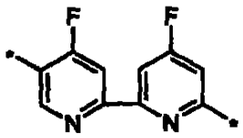

(3.0.8)



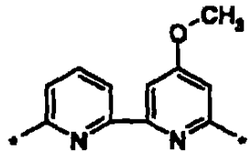
(3.0.9)



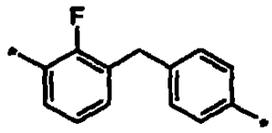
(3.0.10)



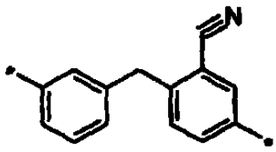
(3.0.11)



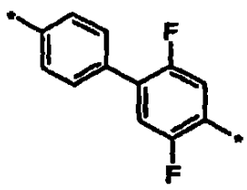
(3.0.12)



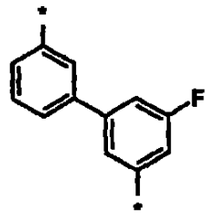
(3.0.13)



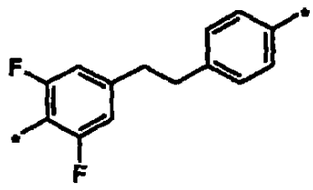
(3.0.14)



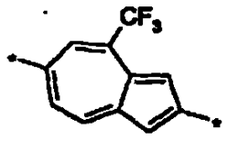
(3.0.15)



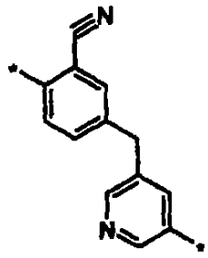
(3.0.16)



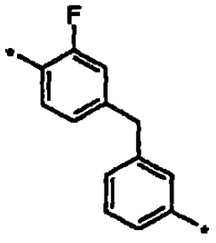
(3.0.17)



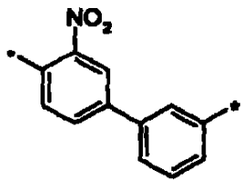
(3.0.18)



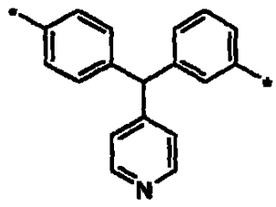
(3.0.19)



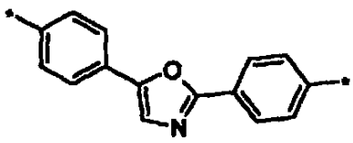
(3.0.20)



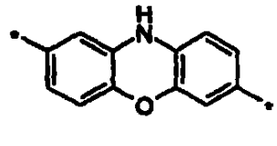
(3.0.21)



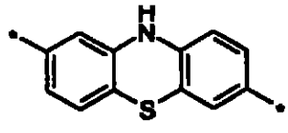
(3.0.22)



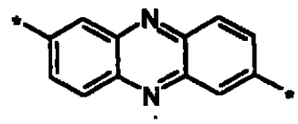
(3.0.23)



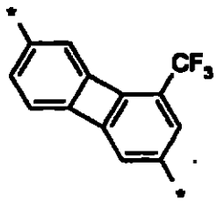
(3.0.24)



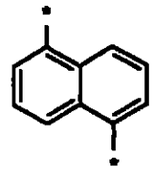
(3.0.25)



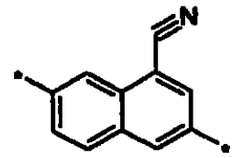
(3.0.26)



(3.0.27)



(3.0.28)



(3.0.29)

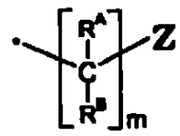
5.4.0. El resto $[W^2]_g$

El resto $[W^2]_g$ en la Fórmula (1.0.0) proporciona la posibilidad de derivados con enlaces éter, tioéter, amina y carbono de los compuestos de la presente invención. Así, en el caso en que g es 1, W^2 es –O- $S(=O)_t$-, donde t es 0, 1, ó 2; o -$N(R^3)$- donde R^3 tiene el mismo significado que se define en el presente documento, o –$CR^{29}R^{30}$. Cuando W^2 tiene el significado de -$N(R^3)$-, R^3 es preferiblemente -H y da como resultado un enlace amino simple. Cuando W^2 tiene el significado de -$S(=O)_t$-, t es preferiblemente 0 y da como resultado un enlace tioéter simple. En el caso en que g es 1, se prefiere más que W^2 tenga el significado de -O-, por el que da como resultado un enlace éter simple. En el caso en que g es 1, es también un significado de W^2 que es un resto carbono -$CR^{29}R^{30}$- donde R^{29} y R^{30} se seleccionan cada uno de -H; -F; -CF_3; -alquilo C_1-C_3; -cicloalquilo C_3-C_6; fenilo; bencilo; y piridilo; en el que dichos restos alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo y piridilo están cada uno sustituidos independientemente con 0 a 3 sustituyentes R^{10}, donde R^{10} tiene el mismo significado que se define en el presente documento. En el caso en que W^2 tenga el significado de -$CR^{29}R^{30}$-, es

preferible que R^{29} y R^{30} tengan ambos el significado de -H, por el que da como resultado un enlace metileno simple.

5.4.1 Los sustituyentes R^A y R^B

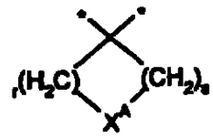
El grupo de Fórmula parcial (1.0.4) anterior se sustituye en la posición 4 con un resto que contiene los sustituyentes Z, R^A y R^B, que pueden representarse mediante la Fórmula parcial (1.1.15):



(1.1.15)

donde m es 0, 1 ó 2. En las realizaciones más preferidas de los compuestos de la presente invención, m tiene el significado de 0 ó 1. Cuando m es 1 está presente el resto -[R^A-C- R^B]$_m$-, y R^A y R^B son preferiblemente cada uno un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por -H; y alquilo C_1-C_4.

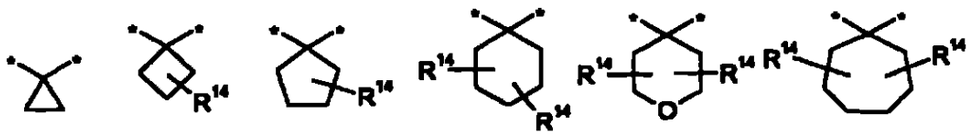
En otras realizaciones preferidas de la presente invención R^A y R^B pueden tomarse conjuntamente, pero únicamente en el caso en que m es 1, para formar un resto espiro de Fórmula (1.2.0):



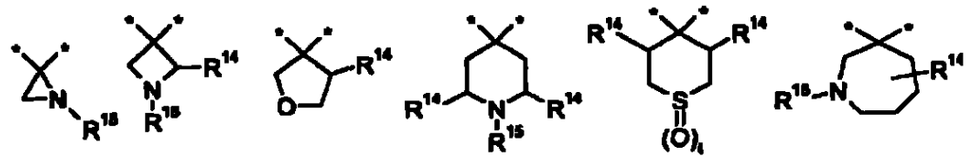
(1.2.0)

donde r y s son independientemente de 0 a 4 siempre que la suma de r + s es al menos 1, pero no superior a 5; X^A es -CH_2-, -CHR^{11}, o -$C(R^{11})_2$- donde cada R^{11} se selecciona independientemente de los otros y cada R^{12} tiene el mismo significado

definido en el presente documento; -NR^{15}- donde R^{15} tiene el tiene el mismo significado definido en el presente documento; -O-; o -$S(=O)_t$, donde t es 0, 1, ó 2; y dicho resto espiro está sustituido en cualesquiera uno o más átomos de carbono del mismo con 0 a 3 sustituyentes R^{14}, en un átomo de nitrógeno del mismo con 0 ó 1 sustituyente R^{15}, y en un átomo de azufre del mismo en 0 ó 2 átomos de oxígeno. En consecuencia, esto da como resultado, entre otros, los restos ilustrados por las Fórmulas parciales (1.5.1) a (1.5.12):



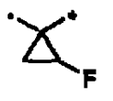
(1.5.1) (1.5.2) (1.5.3) (1.5.4) (1.5.5) (1.5.6)

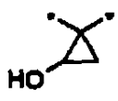


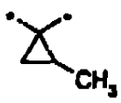
(1.5.7) (1.5.8) (1.5.9) (1.5.10) (1.5.11) (1.5.12)

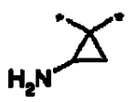
donde t es 0, 1, ó 2; y R^{14} y R^{15} tienen el mismo significado definido en el presente documento.

Los significados preferidos del sustituyente R^{14} incluyen -F; -Cl; =O; -OH; -CH_3; -CH_2OH; -$CH(CH_3)OH$;-$C(CH_3)_2OH$ -OCH_3; -C(=O)OH; -$C(=O)NH_2$; -NH_2; -$NHCH(CH_3)_2$; -$NHC(=O)CH_3$; -$NHC(=O)OCH_2CH_3$; -$NHS(=O)_2CH_3$; y -$S(=O)_2NH_2$, que da como resultado restos tales como los de Fórmulas parciales (3.1.1) a (3.1.34):

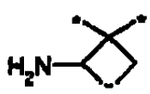

(3.1.1)


(3.1.2)

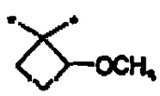

(3.1.3)


(3.1.4)

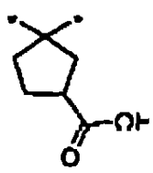

(3.1.5)

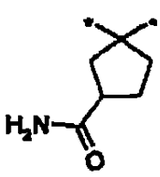

(3.1.6)

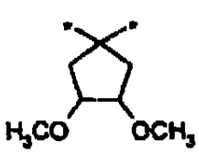

(3.1.7)

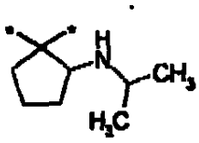

(3.1.8)

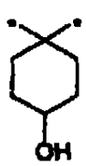

(3.1.9)

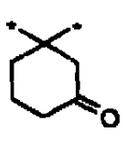

(3.1.10)

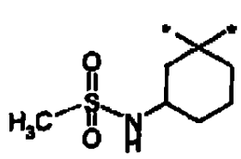

(3.1.11)

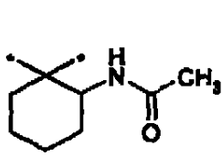

(3.1.12)

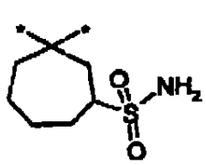

(3.1.13)

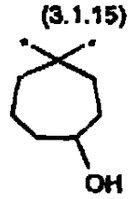

(3.1.14)

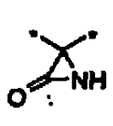

(3.1.15)

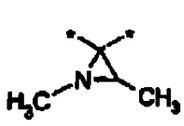

(3.1.16)

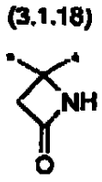

(3.1.17)

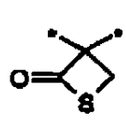

(3.1.18)

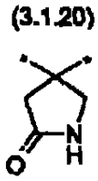

(3.1.19)

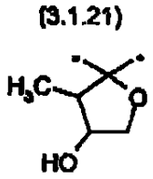

(3.1.20)

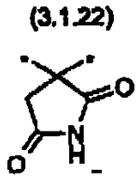

(3.1.21)

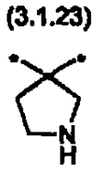

(3.1.22)


(3.1.23)

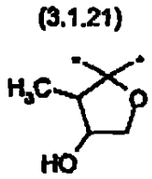

(3.1.20)

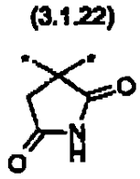

(3.1.21)


(3.1.22)

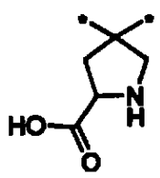

(3.1.23)

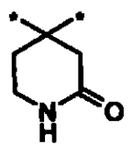

(3.1.24)

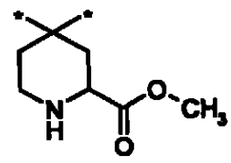

(3.1.25)

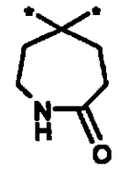

(3.1.26)

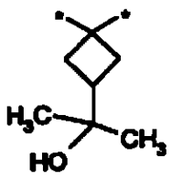

(3.1.27)

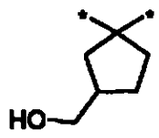

(3.1.28)

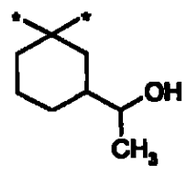

(3.1.29)


(3.1.30)


(3.1.31)


(3.1.32)


(3.1.33)


(3.1.34)

5.4.2 Los sustituyentes R^C y R^D

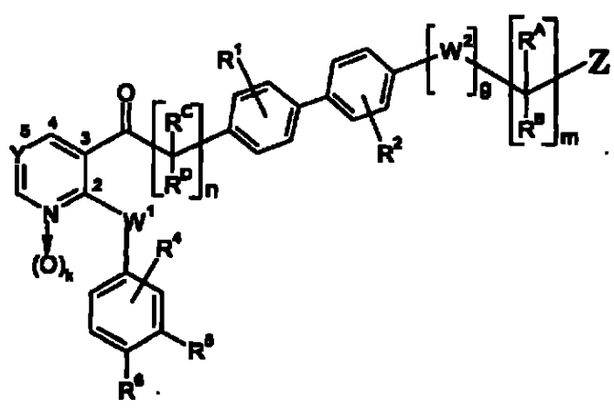
Como ya se ha descrito, R^C y R^D tienen el mismo significado definido anteriormente para R^A y R^B, excepto que uno de ellos debe ser -H, y se seleccionan independientemente el uno del otro y de R^A y R^B. En consecuencia, todas las realizaciones particulares y preferidas de los compuestos de Fórmula (1.0.0) detallados anteriormente con respecto a los sustituyentes R^A y R^B, son en su mayoría también realizaciones particulares y preferidas de los compuestos de Fórmula (1.0.0) con respecto a los sustituyentes R^C y R^D.

5.5 El resto -[N(R^3)]$_j$-

El subíndice j tiene el significado de 0 ó 1. Cuando j tiene el significado de 1, que es el significado preferido, está presente el resto -N(R^3)- y los compuestos de Fórmula (1.0.0) son esencialmente de estructura nicotinamídica. El sustituyente R^3 del átomo de nitrógeno se selecciona preferiblemente de -H; -alquilo C_1-C_3; y alcoxi C_1-C_3; y es más preferiblemente -H; $-CH_3$; o $-OCH_3$. En las realizaciones más preferidas de los compuestos de Fórmula (1.0.0), R^3 tiene el significado de -H.

Cuando Q^1 tiene el significado preferido de fenilo; Q^2 tiene el significado

preferido de bifenilo; y j tiene el significado de 0, que es un significado menos preferido que cuando j es 1; el resto -N(R^3)- está ausente y los compuestos de Fórmula (1.0.0) son esencialmente restos nicotinoflo, es decir, de estructura cetónica. Esta estructura cetónica de los compuestos de Fórmula (1.0.0) se representa mediante la Fórmula (1.0.7):



(1.0.7)

donde todos los sustituyentes y componentes del mismo; es decir, Z; W^1; W^2; Y; g, k, m, y n; R^1, R^2, R^4, R^5, y R^6; y R^A, R^B, R^C, y R^D tienen, en su mayor parte, los mismos significados particulares y preferidos descritos en detalle en el presente documento, que cuando j es 1 y los compuestos son de estructura nicotinamídica.

5.6.0. Z es un resto de Fórmulas parciales (1.1.1) - (1.1.15)

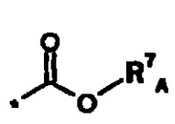
Z es un miembro seleccionado del grupo de restos definidos por las Fórmulas parciales (1.1.1) a (1.1.15) ilustradas adicionalmente más arriba. Los restos de Fórmulas parciales (1.1.1) a (1.1.5) que definen el grupo Z son típicamente pero no necesariamente ácidos, amidas, y grupos heterociclo que actúan como miméticos de

ácido y amida, pero no se limitan a estos tipos de grupos funcionales. Los restos de Fórmulas parciales (1.1.6) a (1.1.9) que definen el grupo Z son típicamente, pero no necesariamente alcoholes terciarios y sus miméticos, especialmente restos análogos de acilo y nitrilo análogos, pero no se limitan a estos tipos de grupos funcionales. Los restos de Fórmulas parciales (1.1.10) a (1.1.15) que definen el grupo Z son típicamente, pero no necesariamente amidas inversas y sus miméticos, pero no se limitan a estos tipos de grupos funcionales. Pueden emplearse otros restos según se describen en el presente documento en el lado derecho de los compuestos de Fórmula (1.0.0). Estos restos son bioisoestéricos en tanto en cuanto permiten que los compuestos de Fórmula (1.0.0) que los contienen logren una inhibición de PDE4 esencialmente equivalente a la lograda por otros restos, especialmente los restos ácido, amida, alcohol, y amida inversa.

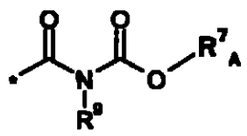
En consecuencia, Z es un miembro seleccionado del grupo de restos definidos por las Fórmulas parciales (1.1.1) a (1.1.15), y dichos restos incluyen los sustituyentes R^7_A, R^7_B y R^7_C, así como R^8, R^9, R^{16}, y R^{17}, y en el caso de la Fórmula parcial (1.1.15) el resto consiste en un sistema de anillos heterociclo que contiene nitrógeno. Todos los restos de Fórmulas parciales (1.1.1) a (1.1.15) están unidos a la porción restante de Fórmula (1.0.0).

5.6.1. Z es un resto de Fórmulas parciales (1.1.1) , (1.1.2), o (1.1.3)

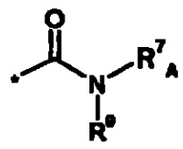
Las realizaciones de la presente invención en las que la definición del grupo Z se ilustra mediante las Fórmulas parciales (1.1.1); (1.1.2); y (1.1.3), son las siguientes:



(1.1.1)



(1.1.2)



(1.1.3)

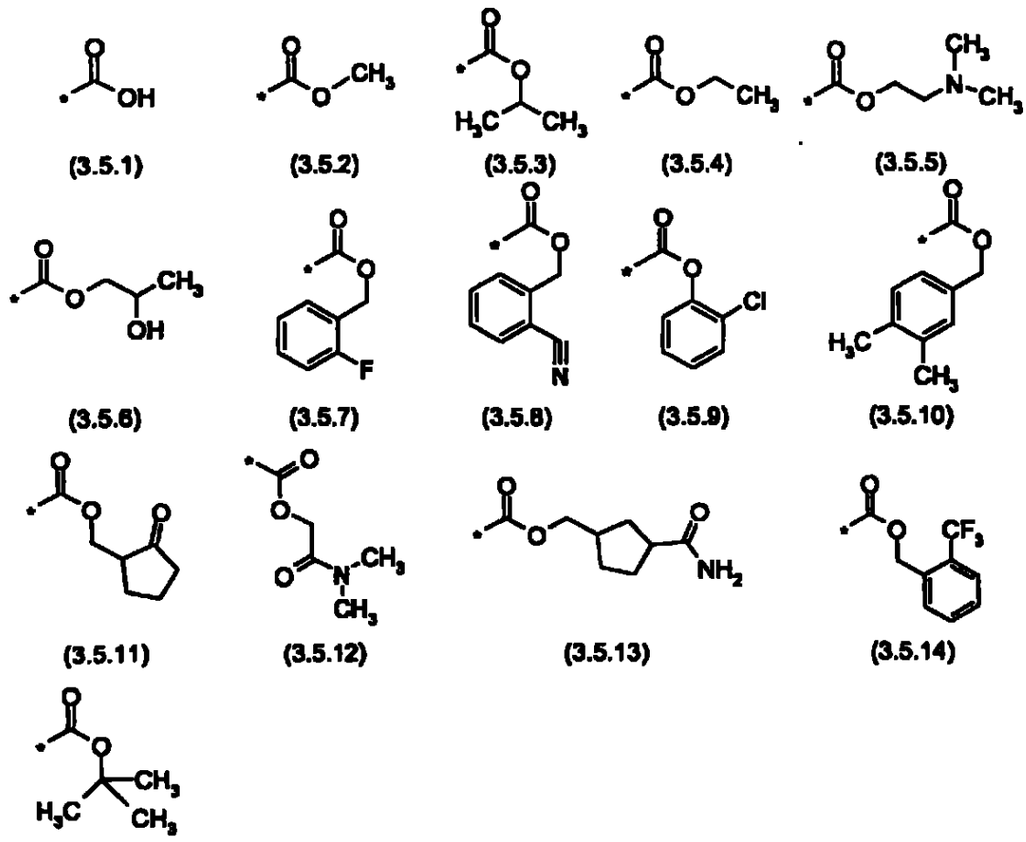
Uno de un número de restos preferidos para definir el grupo Z es el de Fórmula parcial (1.1.1) donde R^7_A tiene el significado de -H, que es un significado preferido de este sustituyente. Cuando R^7 es hidrógeno y m es 1, 2, ó 3 en la Fórmula (1.0.0), da como resultado un ácido carboxílico simple -COOH, y el grupo se vuelve un ácido alcanoico inferior.

R^{10} es un sustituyente opcional de los restos que definen R^7_A y puede haber hasta tres sustituyentes así cuando están presentes. El significado del sustituyente R^{10} incluye fenilo o piridilo en el que dicho fenilo o piridilo está a su vez opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R^{11} donde R^{11} es -F, -Cl, -CN, $-NO_2$, -OH, -alcoxi C_1-C_3-, -alquilo C_1-C_3, o $-NR^{16}R^{17}$. En realizaciones preferidas que incluyen tal sustitución R^{11}, habrá 1 ó 2 sustituyentes R^{11} que tienen el significado de -F, -Cl, $-CH_3$, $-OH_3$ -OH, -CN, o $-N(CH_3)_2$. Preferiblemente, hay 0 ó 1 sustituyente R^{11} y cuando está presente es -F o -Cl. El significado del sustituyente R^{10} incluye adicionalmente -F, -Cl, $-CF_3$, oxo (=O), $-OR^{16}$, $-NO_2$, -CN, $-C(=O)OR^{16}$, $-O-C(=O)R^{16}$, $-C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-O-C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-NR^{16}C(=O)OR^{17}$, $-NR^{16}S(=O)_2R^{17}$, o $-S(=O)_2NR^{16}R^{17}$.

Los sub-sustituyentes R^{16} y R^{17} comprenden -H; -alquilo C_1-C_4, preferiblemente $-CH_3$; -alquenilo C_2-C_4; -cicloalquilo C_3-C_6, preferiblemente ciclopropilo; fenilo; bencilo; o piridilo. Dichos grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo, o piridilo están a su vez opcionalmente sustituidos con hasta 3 sustituyentes -F, -Cl, o -CN. Entre los significados adicionales referidos anteriormente de R^{10}, se prefiere que el sustituyente R^{10} cuando esté presente sea piridilo opcionalmente sustituido con -F, -Cl, $-OCH_3$, -CN, $-NO_2$, o $-NR^{16}R^{17}$ donde R^{16} y R^{17} son independientemente -H, o $-CH_3$; o que el sustituyente R^{10} cuando esté presente sea -F, -Cl, $-CF_3$, -CN, $-NO_2$, $-C(=O)OR^{16}$, o $-NR^{16}R^{17}$ donde R^{16} y R^{17} son independientemente -H o $-CH_3$.

Estas y otras realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula (1.0.0) que

comprenden los restos de la Fórmula parcial (1.1.1) basados en los significados preferidos de R^7_A, como se describe anteriormente incluyen, entre otros, los siguientes grupos ilustrados por las Fórmulas parciales (3.5.1) a (3.5.15):



(3.5.1) (3.5.2) (3.5.3) (3.5.4) (3.5.5)

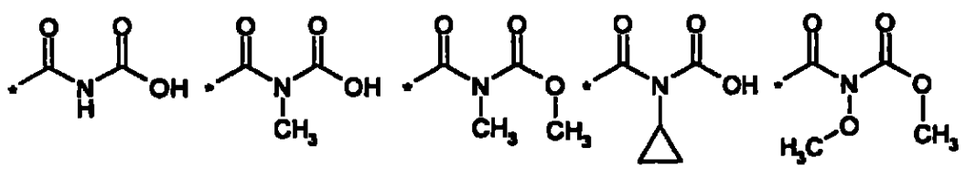
(3.5.6) (3.5.7) (3.5.8) (3.5.9) (3.5.10)

(3.5.11) (3.5.12) (3.5.13) (3.5.14)

(3.5.15)

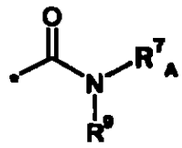
El grupo **Z** está representado por la Fórmula parcial (1.1.2) en la que el átomo de nitrógeno está sustituido con R^9 donde R^9 tiene el significado de -H; -alquilo C_1-C_4; cicloalquilo C_3-C_7; fenilo; bencilo; -C(=O)OR^{16}; -C(=O)R^{16}; -OR^{16}; -alquil (C_1-C_2)-OR^{16}; o -alquil (C_1-C_2)-C(=O)OR^{16}; donde R^{16} es -H o -alquilo C_1-C_4. R^{16} es preferiblemente -H o CH_3.

En consecuencia, las realizaciones de la presente invención en las que el grupo **Z** está representado por la Fórmula parcial (1.1.2) puede ilustrarse de la forma siguiente con las Fórmulas parciales (4.1.1) a (4.1.5):



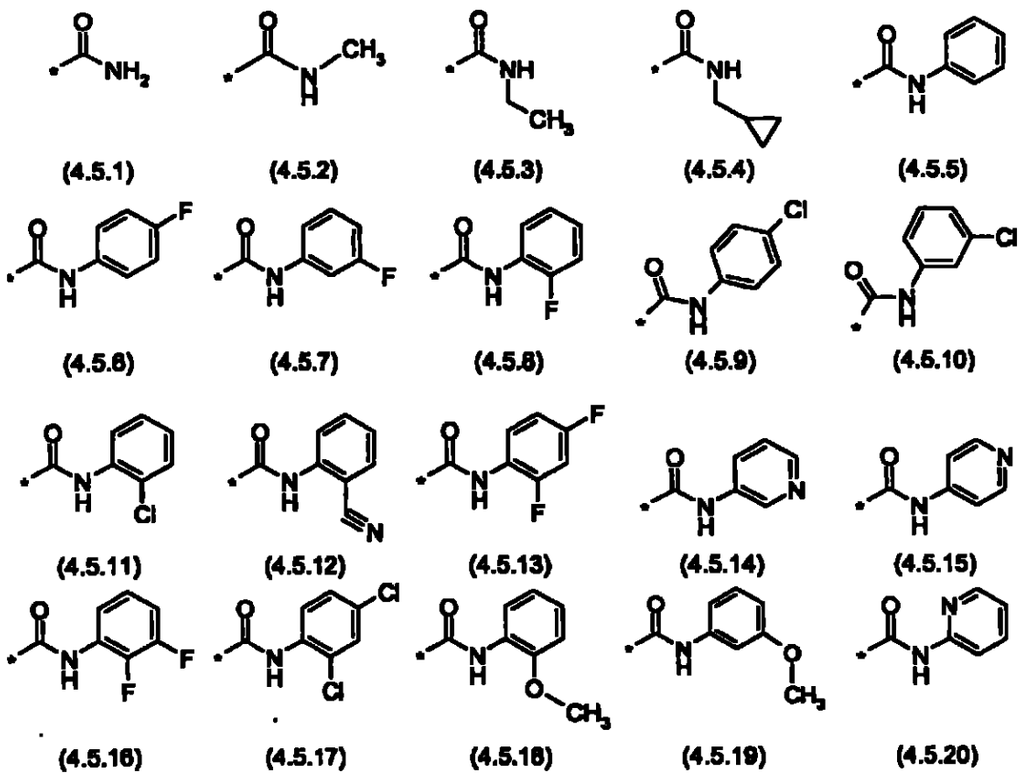
(4.1.1) (4.1.2) (4.1.3) (4.1.4) (4.1.5)

Aquellas realizaciones en las que la definición de **Z** es la de un grupo amida, se ilustran con la Fórmula parcial (1.1.3):



(1.1.3)

Estas y otras realizaciones de los compuestos de Fórmula (1.0.0) que comprenden los restos de la Fórmula parcial (1.1.3) basados en los significados de R^7_A y R^9 descritos anteriormente incluyen, entre otros, los siguientes grupos ilustrados por las Fórmulas parciales (4.5.1) a (4.5.20):



(4.5.1) (4.5.2) (4.5.3) (4.5.4) (4.5.5)

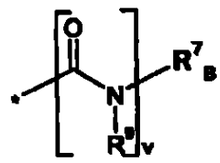
(4.5.6) (4.5.7) (4.5.8) (4.5.9) (4.5.10)

(4.5.11) (4.5.12) (4.5.13) (4.5.14) (4.5.15)

(4.5.16) (4.5.17) (4.5.18) (4.5.19) (4.5.20)

5.6.2. Z es un resto de Fórmula parcial (1.1.4)

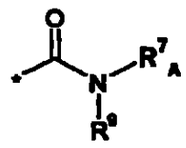
Las realizaciones preferidas de la presente invención comprenden también aquellos compuestos de Fórmula (1.0.0) en los que el resto terminal Z entra dentro del alcance de la Fórmula parcial (1.1.4), es decir, realizaciones de este tipo están comprendidas dentro del alcance del resto Z cuando tiene el significado de la Fórmula parcial (1.1.4):



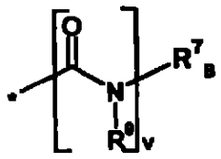
(1.1.4)

donde R^7_B es un heterociclo monociclo o biciclo que es un miembro seleccionado del grupo constituido por tetrazol-5-ilo; 1,2,4-triazol-3-ilo; 1,2,4-triazol-3-on-5-ilo; 1,2,3-triazol-5-ilo; imidazol-2-ilo; imidazol-4-ilo; imidazolidin-2-on-4-ilo; 1,2,4-oxadiazol-3-ilo; 1,2,4-oxadiazol-5-on-3-ilo; 1,2,4-oxadiazol-5-ilo; 1,2,4-oxadiazol-3-on-5-ilo; 1,3,4-oxadiazolilo-5-ilo; 1,3,4-oxadiazol-2-on-5-ilo; tiadiazolilo; morfolinilo; paratiazinilo; oxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; isotiazolilo; pirrolilo; pirazolilo; succinimidilo; glutarimidilo; pirrolidonilo; 2-piperidonilo; 2-piridonilo; 4-piridonilo; piridazin-3-onilo; piridilo; pirimidinilo; pirazinilo; piridazinilo; indolilo; indolinilo; isoindolinilo; benzo[*b*]furanilo; 2,3,-dihidrobenzofuranilo; 1,3-dihidroisobenzofuranilo; 2*H*-1-benzopiranilo; 2*H*-cromenilo; cromanilo; benzotienilo; 1*H*-indazolilo; bencimidazolilo; benzoxazolilo; benzosoxazolilo; benzotiazolilo; benzotriazolilo; benzotriazinilo; ftalazinilo; 1,8-naftiridinilo; quinolinilo; isoquinolinilo; quinazolinilo; quinoxalinilo; pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo; pirimido[4,5-*d*]pirimidinilo; imidazo[1,2-*a*]piridinilo; piridopiridinilo; pteridinilo; y 1*H*-purinilo;

Las Fórmulas parciales (1.1.3) y (1.1.4) son similares y debe advertirse la distinción entre ellas. Las Fórmulas parciales (1.1.3) y (1.1.4) son las siguientes:



(1.1.3)



(1.1.4)

Cuando v es 0, R^7_B está enlazado de forma directa a la porción restante de un compuesto de Fórmula (1.0.0) y es, en consecuencia, fácilmente distinguible de un resto de Fórmula parcial (1.1.3) en el que R^7_A está enlazado a la porción restante de un compuesto de Fórmula (1.0.0) a través del resto de enlace amida -C(=O)NR^9-. Cuando v es 1, por otra parte, tanto los restos R^7_B y R^7_A están ligados a la porción restante de un compuesto de Fórmula (1.0.0) a través del resto de enlace amida -C(=O)NR^9-. En este caso, la distinción entre los restos de Fórmulas parciales (1.1.3) y (1.1.4) comprende la diferencia entre los significados de los restos R^7_B y R^7_A. Esta diferencia ha sido ya descrita anteriormente en detalle.

Para facilitar la siguiente descripción, los restos heterociclos monocíclicos y los restos heterociclos bicíclicos se tratan primero conjuntamente y después se analizan como grupos separados.

Uno cualquiera o más átomos de carbono del restofenilo, bencilo o heterociclilo está sustituido co 0 a 3 sustituyentes R^{14} donde R^{14} tiene los significados y significados preferidos descritos anteriormente con respecto a las Fórmulas parciales (1.1.1), (1.1.2), y (1.1.3). Uno cualquiera o más átomos de nitrógeno, que se apreciará aparecen únicamente en el caso de los restos heterocíclicos, y que no son un punto de unión de dicho resto heterociclo, están opcionalmente sustituidos con hasta 3 sustituyentes R^{15}. Cualquier átomo de azufre que aparezca en un resto heterociclo, que no sea un punto de unión de dicho resto heterociclo, está sustituido con 0, 1, ó 2 átomos de oxígeno.

El sustituyente heterociclo de nitrógeno opcional R^{15} comprende -H; $NR^{16}R^{17}$;-$C(=O)R^{16}$; -OR^{16}; preferiblemente –OCH_3; -alquilo C_1-C_4-OR^{16}; -$C(=O)OR^{16}$; -alquilo C_1-C_2-$C(=O)OR^{16}$; -$C(=O)NR^{16}R^{17}$; -alquilo C_1-C_4; preferiblemente –CH_3 alquenilo C_2-C_4; -$(CH_2)_u$-cicloalquilo C_3-C_7 donde u es 0, 1, ó 2; preferiblemente ciclopropilo; fenilo; bencilo; piridilo; o quinolinilo. Los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, fenilo, bencilo, piridilo y quinolinilo así incluidos están sustituidos opcionalmente con hasta 2 sustituyentes R^{12}.

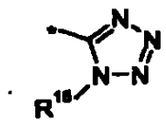
El sub-sustituyente R^{12} comprende -F; -Cl; -CO_2R^{18}; -OR^{16}; -CN; -$C(=O)NR^{18}R^{19}$; -$NR^{18}R^{19}$; -$NR^{18}C(=O)R^{19}$; -$NR^{18}C(=O)OR^{19}$; -$NR^{18}S(=O)_pR^{19}$; -$S(=O)_pNR^{18}R^{19}$, donde p es 1 ó 2, preferiblemente 2; alquilo C_1-C_4, preferiblemente -CH_3; y -alcoxi C_1-C_4, donde R^{12} tiene el significado de -OR^{16} anterior y R^{16} se define como -alquilo C_1-C_4, y preferiblemente R^{12} es -OCH_3; donde dicho alquilo y alcoxi están a su vez independientemente sustituidos con hasta 3 sustituyentes -F; -Cl; -alcoxi (C_1-C_2)carbonilo; -alquil (C_1-C_2)carbonilo; y alquil (C_1-C_2)carboniloxi. Los sustituyentes R18 y R19 se seleccionan independientemente de –H. –alquilo (C_1-C_2) preferiblemente -CH_3; o fenilo; y están opcionalmente sustituidos con hasta 3 -F; o -Cl.

No se muestran sustituyentes R^9 en las Fórmulas parciales (1.3.1) a (1.3.20) anteriores, ni más adelante, porque el sustituyente R^9 está unido únicamente a un átomo de nitrógeno que no forma parte integral, componente de un resto heterocíclico unido. El sustituyente R^9 es de carácter opcional ya que "-H" está incluido como definición del sustituyente R^9, y en muchas de las realizaciones de los compuestos de Fórmula (1.0.0) éste es el significado preferido de R^9. Otro significado preferido de R^9 es -CH_3.

Se apunta también la distinción entre los sustituyentes R^9 y R^{15}, ambos de los cuales están unidos únicamente a átomos de nitrógeno en cualquiera de los significados del resto Z. El sustituyente R^{15} está unido únicamente a un átomo de nitrógeno que es

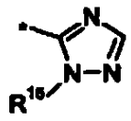
una parte integral componente de cualquier resto heterociclo que pueda definirse mediante el sustituyente R^7_B de Fórmula parcial (1.1.4) y en particular con referencia a los restos heterociclo más específicos de Fórmulas parciales (1.3.1) a (1.3.20), que se muestran anteriormente así como a continuación. El sustituyente R^9, por otra parte, está unido únicamente a un átomo de nitrógeno que a su vez está unido, pero no es parte integral componente de ninguno de los restos heterocíclicos que se define mediante las Fórmulas parciales (1.1.2), (1.1.3), y (1.1.5). El sustituyente R^{15} puede estar unido a uno o más átomos de nitrógeno y dichos átomos de nitrógeno pueden estar presentes en cualquier resto que entre dentro del alcance de la Fórmula parcial (1.1.4) que puede caracterizarse como que contiene o que comprende un resto heterocíclico que contiene nitrógeno.

Como ilustración de realizaciones subgenéricas preferidas de la presente invención en las que el grupo Z tiene el significado de un resto que entra dentro del alcance de la Fórmula parcial (1.1.4), a continuación se muestran los grupos de Fórmulas parciales (1.4.1) a (1.4.28):



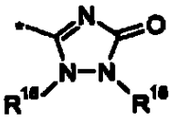
Tetrazol-5-ilo

(1.4.1)



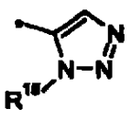
1,2,4-triazol-3-ilo

(1.4.2)



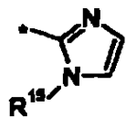
1,2,4-triazol-3-on-5-ilo

(1.4.3)



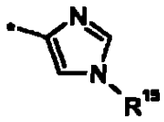
1,2,3-triazol-5-ilo

(1.4.4)



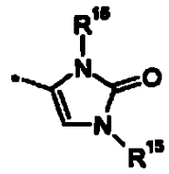
Imidazol-2-ilo

(1.4.5)



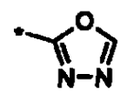
imidazol-4-ilo

(1.4.6)



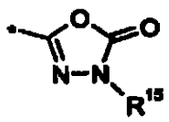
Imidazolidin-2-on-4-ilo

(1.4.7)



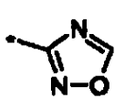
1,3,4-oxadiazolilo

(1.4.8)



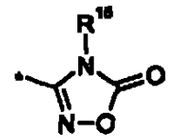
1,3,4-oxadiazol-2-on-5-ilo

(1.4.9)



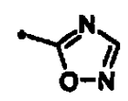
1,2,4-oxadiazol-3-ilo

(1.4.10)



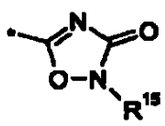
1,2,4-oxadiazol-5-on-3-ilo

(1.4.11)



1,2,4-oxadiazol-5-ilo

(1.4.12)



1,2,4-oxadiazol-3-on-5-ilo

(1.4.13)



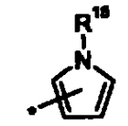
oxazolilo

(1.4.14)



isoxazolilo

(1.4.15)

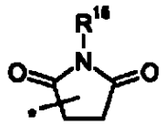


pirrolilo

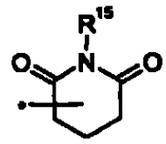
(1.4.16)



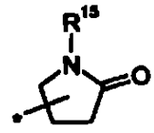
pirazolilo



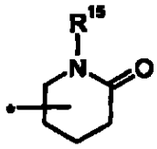
succinimidilo



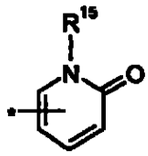
glutarimidilo



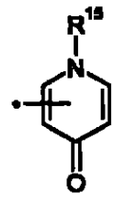
pirrolidinilo



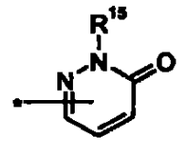
2-piperidonilo
(1.4.21)



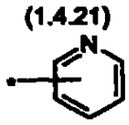
2-piridonilo



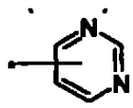
4-piridonilo
(1.4.23)



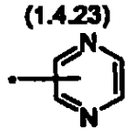
Piridazin-3-onilo
(1.4.24)



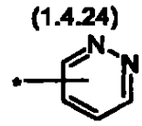
piridilo



pirimidinilo

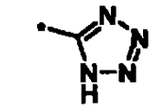


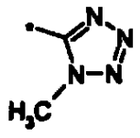
pirazinilo

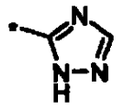


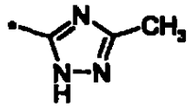
piridazinilo

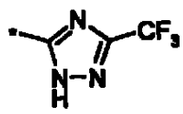
Para proporcionar otra demostración de realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula (1.0.0) con referencia al grupo **Z** donde es un resto de Fórmula parcial (1.1.4) y v es 0 ó 1, y R^7_a es un grupo heterociclo monocíclico, a continuación se muestran los grupos de Fórmulas parciales (4.8.1) a (4.8.80) a partir de los que se selecciona el resto **Z** en tales realizaciones preferidas:

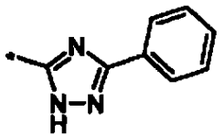

(4.8.1)

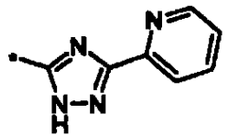

(4.8.2)

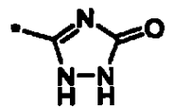

(4.8.3)

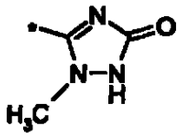

(4.8.4)

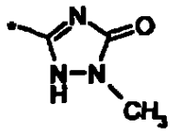

(4.8.5)

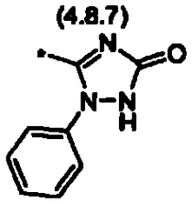

(4.8.6)

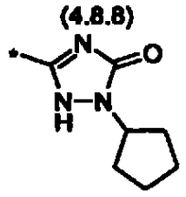

(4.8.7)

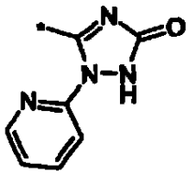

(4.8.8)


(4.8.9)

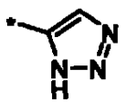

(4.8.10)


(4.8.11)

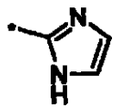

(4.8.12)



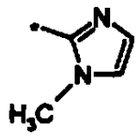
(4.8.13)



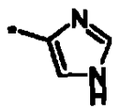
(4.8.14)



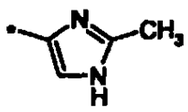
(4.8.15)



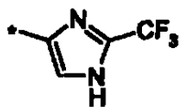
(4.8.16)



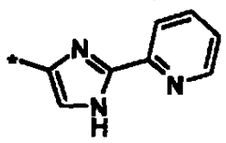
(4.8.17)



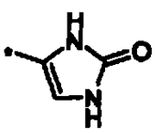
(4.8.18)



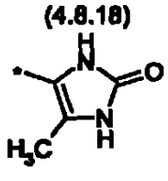
(4.8.19)



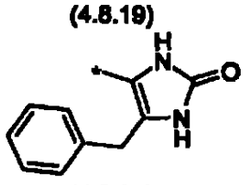
(4.8.20)



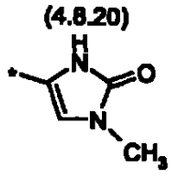
(4.8.21)



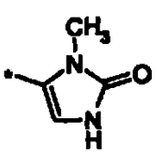
(4.8.22)



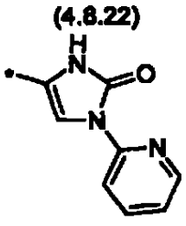
(4.8.23)



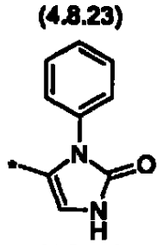
(4.8.24)



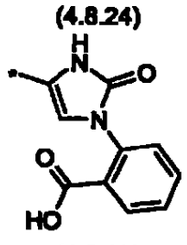
(4.8.25)



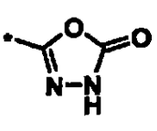
(4.8.26)



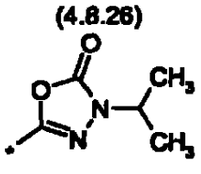
(4.8.27)



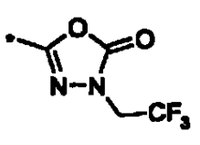
(4.8.28)



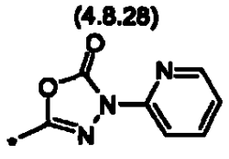
(4.8.29)



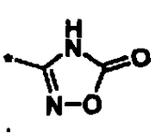
(4.8.30)



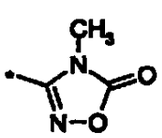
(4.8.31)



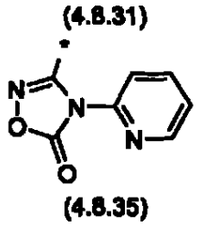
(4.8.32)



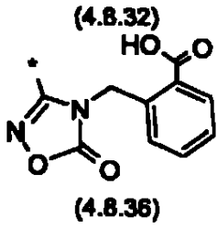
(4.8.33)



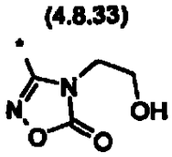
(4.8.34)



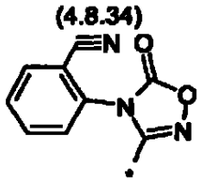
(4.8.35)



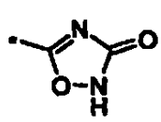
(4.8.36)



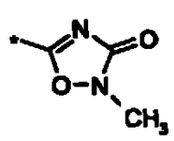
(4.8.37)



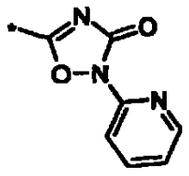
(4.8.38)



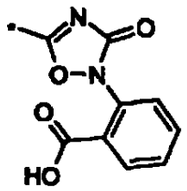
(4.8.39)



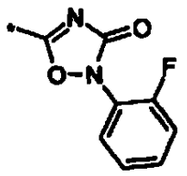
(4.8.40)



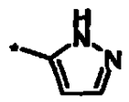
(4.8.41)



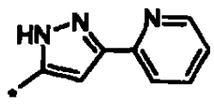
(4.8.42)



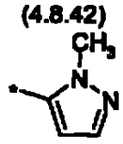
(4.8.43)



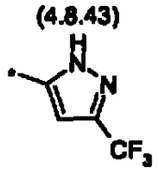
(4.8.44)



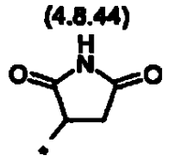
(4.8.45)



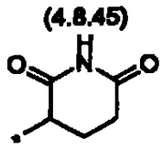
(4.8.46)



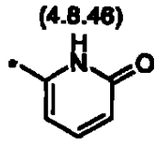
(4.8.47)



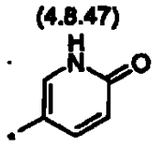
(4.8.48)



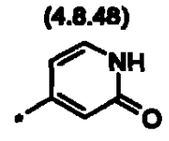
(4.8.49)



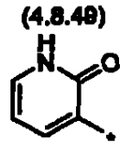
(4.8.50)



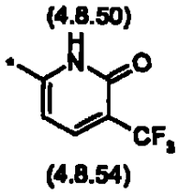
(4.8.51)



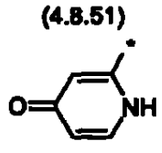
(4.8.52)



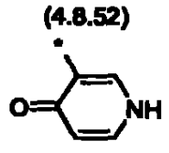
(4.8.53)



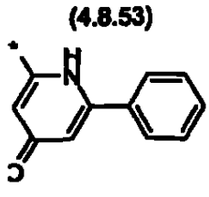
(4.8.54)



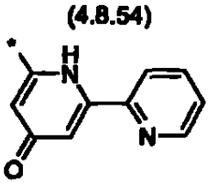
(4.8.55)



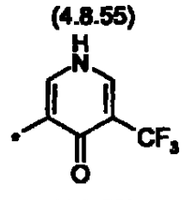
(4.8.56)



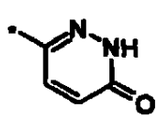
(4.8.57)



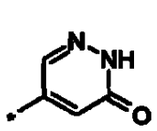
(4.8.58)



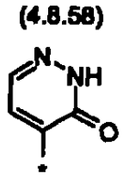
(4.8.59)



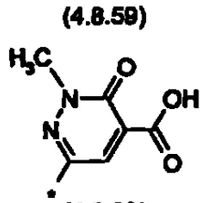
(4.8.60)



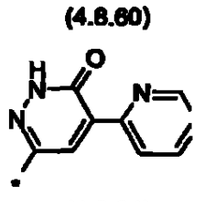
(4.8.61)



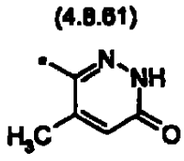
(4.8.62)



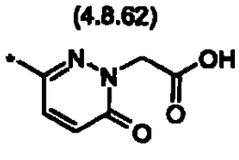
(4.8.63)



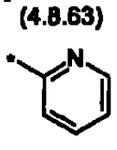
(4.8.64)



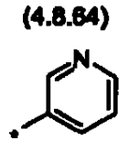
(4.8.65)



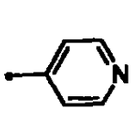
(4.8.66)



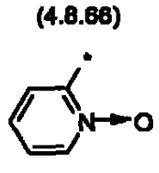
(4.8.67)



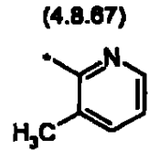
(4.8.68)



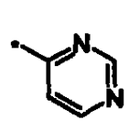
(4.8.69)



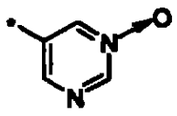
(4.8.70)



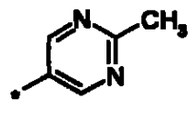
(4.8.71)



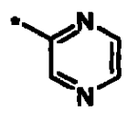
(4.8.72)



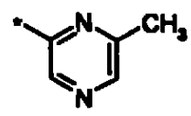
(4.8.73)



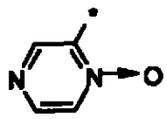
(4.8.74)



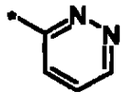
(4.8.75)



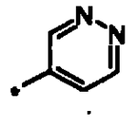
(4.8.76)



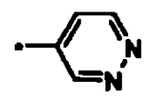
(4.8.77)



(4.8.78)



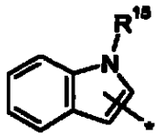
(4.8.79)



(4.8.80)

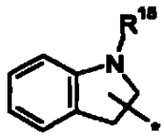
Las realizaciones preferidas de la presente invención en las que el grupo **Z** es un resto de Fórmula parcial (1.1.4) y v es 0 ó 1, incluyen también aquellos en los que el grupo R^7_B es un grupo heterociclo bicíclico seleccionado del grupo constituido por indolilo; indolinilo; isoindolinilo; benzo[*b*]furanilo; 2,3-dihidrobenzofuranilo; 1,3-dihidroisobenzofuranilo; 2*H*-1-benzopiranilo; 2-*H*-cromenilo; cromanilo; benzotienilo; 1*H*-indazolilo; bencimidazolilo; benzoxazolilo; benzoisoxazolilo; benzotiazolilo; benzotriazolilo; benzotriazinilo; ftalazinilo; 1,8-naftiridinilo; quinolinilo; isoquinolinilo; quinazolinilo; quinoxalinilo; pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo; pirimido[4,5-*d*]pirimidinilo; imidazo[1,2-*a*]piridinilo; piridopiridinilo; pteridinilo; y 1*H*-purinilo.

Para proporcionar una demostración adicional de realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula (1.0.0) con referencia al grupo **Z** cuando es un resto de Fórmula parcial (1.1.4), v es 0 ó 1, y R^7_B es un grupo heterociclo bicíclico, a continuación se muestran los grupos que consisten en las Fórmulas parciales (5.0.1) a (5.0.28) a partir de los que se selecciona el resto **Z** en tales realizaciones preferidas:



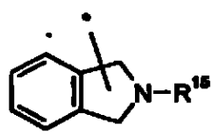
indolilo

(5.0.1)



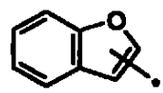
indolinilo

(5.0.2)



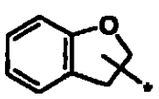
isoindolinilo

(5.0.3)



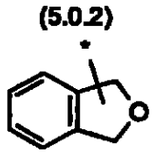
benzo[*b*]furanilo

(5.0.4)



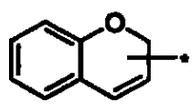
2,3-dihidrobenzo-furanilo

(5.0.5)



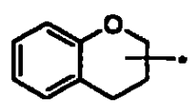
1,3-dihidroisobenzo-furanilo; ftalanilo

(5.0.6)



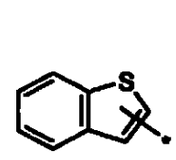
2*H*-1-benzopiranilo

(5.0.7)



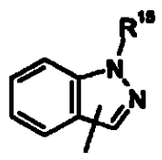
cromanilo

(5.0.8)



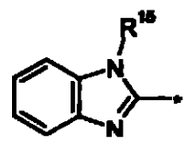
benzotienilo

(5.0.9)



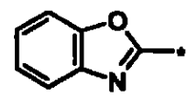
1*H*-indazolilo

(5.0.10)



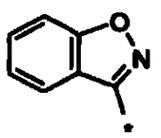
bencimidazolilo

(5.0.11)



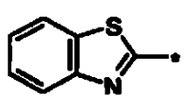
benzoxazolilo

(5.0.12)



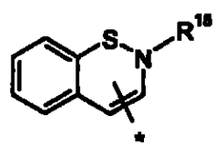
benzoisoxazolil

(5.0.13)



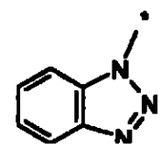
benzotiazolilo

(5.0.14)



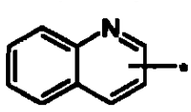
2*H*-1,2-benzotiazinilo

(5.0.15)



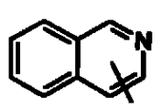
benzotriazolilo

(5.0.16)



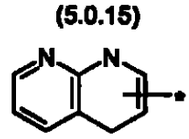
quinolinilo

(5.0.17)



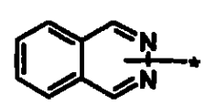
Isoquinolinilo

(5.0.18)



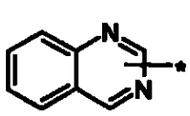
1,8-naftiridinilo

(5.0.19)



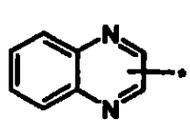
ftalazinilo

(5.0.20)



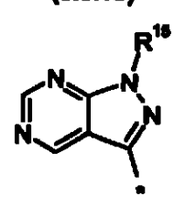
quinazolinilo

(5.0.21)



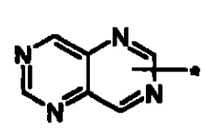
quinoxalinilo

(5.0.22)



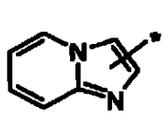
1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidinilo

(5.0.23)



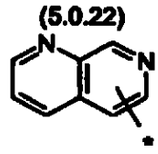
pirimido [5,4-*d*]-pirimidinilo

(5.0.24)



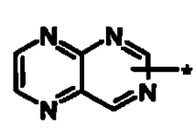
Imidazo- [1,2-*a*]-piridinilo

(5.0.25)



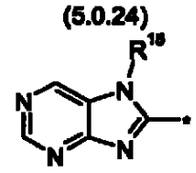
piridopiridinilo

(5.0.26)



pteridilo

(5.0.27)



1*H*-purinilo

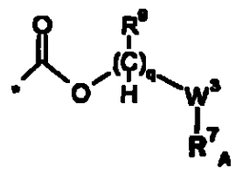
(5.0.28)

donde "*" indica el punto de unión a la porción restante de Fórmula (1.0.0); y donde cada átomo de carbono está sustituido opcionalmente con un sustituyente R^{14}; y donde R^{14} y R^{15} tienen el mismo significado que se define anteriormente, y todas las

formas tautómeras, y opcionalmente formas de N-óxido de las mismas.

5.6.3 Z es un resto de Fórmula parcial (1.1.5)

Hay realizaciones adicionales de los compuestos de Fórmula (1.0.0) en los que el resto **Z** comprende un grupo que entra dentro del alcance de la Fórmula parcial (1.1.5):

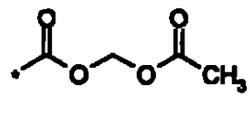


(1.1.5)

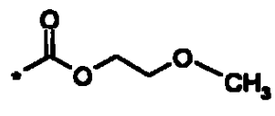
donde q es 1, 2, ó 3, siempre que cuando q es 2 ó 3, R^9 tiene el significado de -H en al menos un caso, o dos casos respectivamente; W^3 es -O-; $-N(R^9)-$; o $-OC(=O)-$ donde R^9 tiene el mismo significado definido anteriormente; y $R^7{}_A$ tiene el mismo significado definido anteriormente.

En realizaciones adicionales de los compuestos de Fórmula parcial (1.1.5), q es 1 ó 2, R^9 es -H, o CH_3; W^3 es -O-, -O(C=O)-, o -NH-; y $R^7{}_A$ es uno de los restos preferidos ya descritos anteriormente.

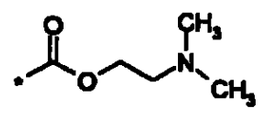
Las realizaciones representativas de los compuestos de Fórmula (1.0.0) en los que **Z** entra dentro del alcance de la Fórmula parcial (1.1.5) son aquellos ilustrados por las Fórmulas parciales (6.0.1) a (6.0.6):



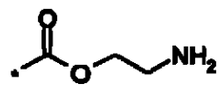
(6.0.1)



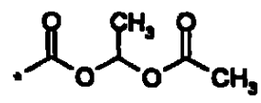
(6.0.2)



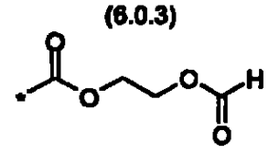
(6.0.3)



(6.0.4)



(6.0.5)

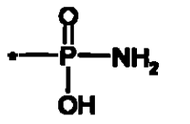


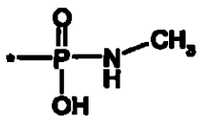
(6.0.6)

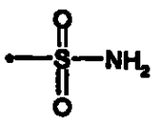
5.6.4 Z es diferente del ácido carboxílico

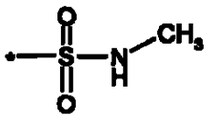
Las realizaciones de los compuestos de Fórmula (1.0.0) incluyen aquellas en las que el resto Z es diferente del ácido carboxílico y es, en su lugar, un ácido de fósforo o de azufre o un derivado de los mismos. Hay un número significativo de tales derivados entre los que puede seleccionarse el resto Z, e incluyen los siguientes: -O-P(=O)$(OH)_2$ (fosfórico); -PH(=O)OH (fosfínico); -P(=O)$(OH)_2$ (fosfónico); -[P(=O)(OH)-O-alquilo C_1-C_4] (alquilfosfono); -P(=O)(OH)-O-alquilo C_1-C_4 (alquilfosfinilo); -P(=O)$(OH)NH_2$ (fosforamido); -P(=O)(OH)NH-alquilo C_1-C_4 y -P(=O)$(OH)NHR^{25}$ (fosforamido sustituido); -O-S(=O)$_2$OH (sulfúrico); -S(=O)$_2$OH (sulfónico); -S(=O)$_2NHR^{26}$ o -$NHS(=O)_2R^{26}$ (sulfonamido) donde R^{26} es -CH_3, -CF_3, u o-toluilo; y acilsulfonamido seleccionado del grupo constituido por -$C(=O)NHS(=O)_2R^{25}$; -$C(=O)NHS(=O)_2NH_2$; -$C(=O)NHS(=O)_2$[alquilo (C_1-C_4)]$_2$; -C(=O)NHS(=O)$_2$NHalquilo (C_1-C_4); -C(=O)$_2$ alquilo (C_1-C_4)]$_2$ -S(=O)$_2$NHC(=O)-alquilo C_1-C_4; -S(=O)$_2$NHC(=O)NH_2; -S(=O)$_2$NHC(=O)NH-alquilo C_1-C_4; -S(=O)$_2$NHC(=O)N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$; -S(=O)$_2$NHC(=O)R^{25}; -S(=O)$_2$NHCN; -S(=O)$_2$NHC(=S)NH_2; -S(=O)$_2$NHC(=S)NH-alquilo C_1-C_4; -S(=O)$_2$NHC(=S)N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$; y -S(=O)$_2$NHS(=O)$_2R^{25}$, donde R^{25} es -H; -alquilo C_1-C_4; fenilo; o -OR^{16}, donde R^{16} tiene el mismo significado definido anteriormente.

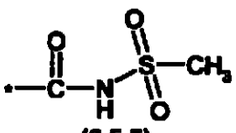
Realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula (1.0.0) en los que **Z** es un ácido de fósforo o azufre o un derivado de los mismos, y aquellos en los que **Z** es -P(=O)(OH)NHR^{25} (fosforamido sustituido); -S(=O)$_2$NHR^{26} o -NHS(=O)$_2$R^{26} (sulfonamido); o -C(=O)NHS(=O)$_2$R^{25} (acilsulfonamido); donde R^{26} y R^{25} tienen el mismo significado definido anteriormente. Algunas de estas realizaciones preferidas pueden ilustrarse mediante las Fórmulas parciales (6.5.1) a (6.5.9):

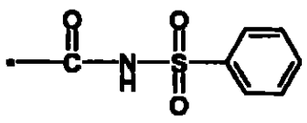

(6.5.1)

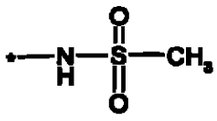

(6.5.2)

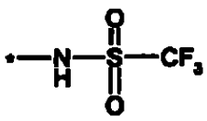

(6.5.3)

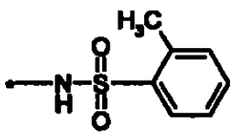

(6.5.4)


(6.5.5)


(6.5.6)

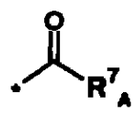

(6.5.7)


(6.5.8)

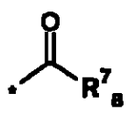

(6.5.9)

5.6.5 Z es un resto de Fórmulas parciales (1.1.6) a (1.1.9)

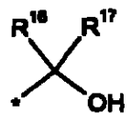
En otras realizaciones de los compuestos de Fórmula (1.0.0), el grupo terminal **Z** es un resto que es un miembro seleccionado del grupo constituido por las Fórmulas parciales (1.1.6), (1.1.7), (1.1.8), y (1.1.9):



(1.1.6)



(1.1.7)



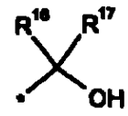
(1.1.8)



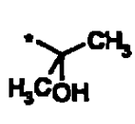
(1.1.9)

donde "*" indica el punto de unión del resto de la Fórmula parcial (1.1.6), (1.1.7), (1.1.8), o (1.1.9) a la porción restante de un compuesto de Fórmula (1.0.0); y R^7_A y R^7_B tienen ambos el mismo significado descrito anteriormente. R^{16} y R^{17} tienen también los mismos significados descritos anteriormente, es decir, cada uno se selecciona independientemente de: -H; -alquilo C_1-C_4; -alquenilo C_2-C_4; cicloalquilo C_3-C_6; fenilo; bencilo; y piridilo; en el que dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo, o piridilo está sustituido por 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por -F, -Cl, -CF_3, -CN, y -alquilo C_1-C_3.

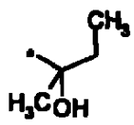
Para ilustrar los significados adicionales de Z que entran dentro del alcance de las Fórmulas parciales (1.1.6), (1.1.7), (1.1.8), y (1.1.9), a continuación se representan los restos de Fórmulas parciales (3.3.1) a (3.3.15) que representan los significados diferentes que entran dentro del alcance de la Fórmula parcial (1.1.8):



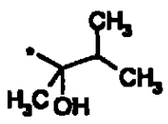
(1.1.8)



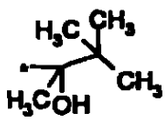
(3.3.1)



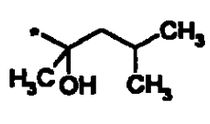
(3.3.2)



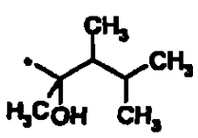
(3.3.3)



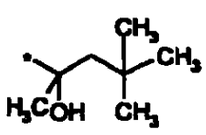
(3.3.4)



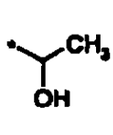
(3.3.5)



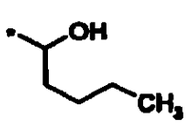
(3.3.6)



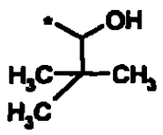
(3.3.7)



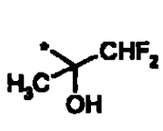
(3.3.8)



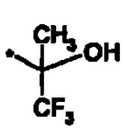
(3.3.9)



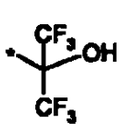
(3.3.10)



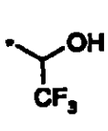
(3.3.11)



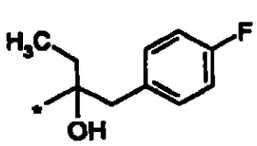
(3.3.12)



(3.3.13)



(3.3.14)

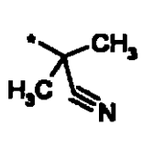


(3.3.15)

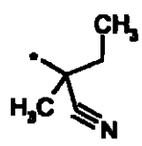
Los significados adicionales de Z son aquellos que entran dentro del alcance de la Fórmula parcial (1.1.9), en la que un grupo nitrilo, -C≡N, sustituye el grupo hidroxilo de Fórmula parcial (1.1.8). En consecuencia, a continuación se representan los restos de Fórmulas parciales (3.8.1) a (3.8.10) que representan significados diferentes que entran dentro del alcance de la Fórmula parcial (1.1.9):



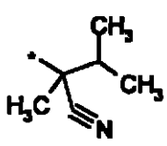
(1.1.9)



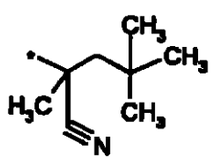
(3.8.1)



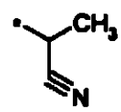
(3.8.2)



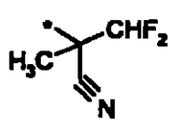
(3.8.3)



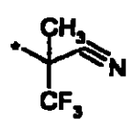
(3.8.4)



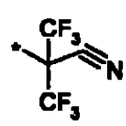
(3.8.5)



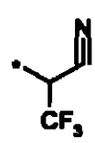
(3.8.6)



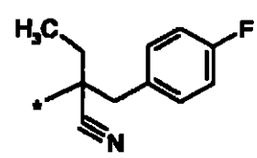
(3.8.7)



(3.8.8)

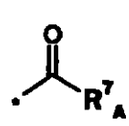


(3.8.9)



(3.8.10)

Para ilustrar los significados adicionales de **Z** que entran dentro del alcance de las Fórmulas parciales (1.1.6), (1.1.7), (1.1.8), y (1.1.9), a continuación se representan los restos de Fórmulas parciales (3.9.1) a (3.9.9) que representan los significados diferentes que entran dentro del alcance de la Fórmula parcial (1.1.6):

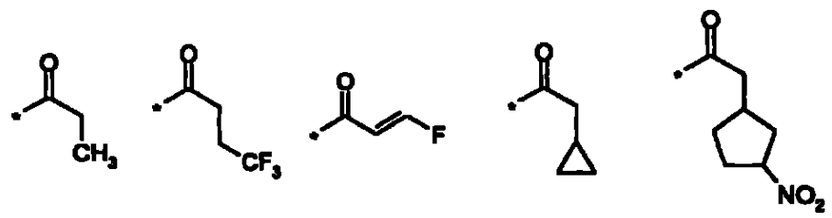


(1.1.6)

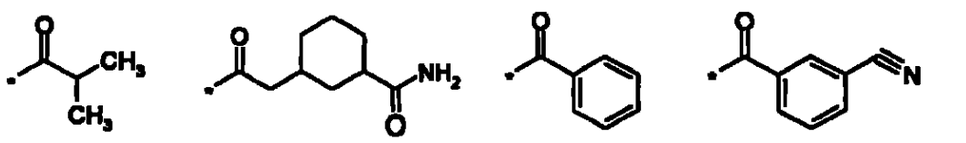
donde R^7_A se selecciona de -H; -alquilo C_1-C_6; -alquenilo C_2-C_6; o -alquinilo C_2-C_6; sustituido por 0 a 3 sustituyentes R^{10}. Preferiblemente, R^7_A es -H. R^7_A puede ser también -alquilo C_1-C_4 que no está sustituido o que está sustituido por 3 -F, o 1 R^{10} que es preferiblemente -F; -Cl; -CF_3: -NO_2; -NC-C(=O)$NR^{16}R^{17}$; o -$NR^{16}R^{17}$. R^7_A se selecciona además de -$(CH_2)_u$-cicloalquilo C_3-C_7 donde u es 0, 1 ó 2 sustituido por 0 a 3

sustituyentes R^{10}, que tiene los mismos significados preferidos definidos anteriormente. R^7_A se selecciona adicionalmente de fenilo o bencilo sustituido por 0 a 3 sustituyentes R^{10} que tienen los mismos significados preferidos definidos anteriormente.

En consecuencia, las realizaciones adicionales de **Z** que entran dentro del alcance de la Fórmula parcial (1.1.6) se ilustran en las Fórmulas parciales 3.9.1) a (3.9.9):



(3.9.1) (3.9.2) (3.9.3) (3.9.4) (3.9.5)



(3.9.6) (3.9.7) (3.9.8) (3.9.9)

5.6.6 Z es un resto de Fórmulas parciales (1.1.10) a (1.1.15)

Z es también un miembro seleccionado del grupo de restos definido por las Fórmulas parciales (1.1.10) a (1.1.15) ilustrado anteriormente. En los restos de Fórmulas parciales (1.1.10) a (1.1.14) el significado de **Z** está constituido por un grupo terminal R^7_C unido a la porción restante de la Fórmula (1.0.0) mediante lo que puede denominarse un grupo de enlace que comprende la porción restante de dichas Fórmulas parciales (1.1.10) a (1.1.14). R^7_C a su vez tiene el significado de un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por los significados de R^7_A y

los significados de R^7_B definidos anteriormente.

El grupo de enlace de Fórmula parcial (1.1.10) comprende una estructura de carbamoílo o amida inversa que puede representarse mediante la fórmula: -N(R^9)-C(=O)-, que se lee de izquierda a derecha. El sustituyente R^9 más frecuentemente tiene el significado de -H, de forma que dicho grupo de enlace de amida inversa puede representarse de la forma siguiente, leyendo de izquierda a derecha: -NHC-(=O)-. En consecuencia, cuando Z tiene el significado de la Fórmula parcial (1.1.10), las realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula (1.0.0) tendrán el siguiente extremo a la derecha: -NHC(=O)- R^7_C.

Z puede seleccionarse también como un resto definido por la Fórmula parcial (1.1-10). Cuando ambas apariciones de R^9 tienen el significado de -H como se prefiere, entonces las realizaciones resultantes de los compuestos de Fórmula (1.0.0) tendrán el siguiente extremo a la derecha: -NHC(=O)NH-R^7_C. De forma similar, cuando Z se selecciona como el resto definido por la Fórmula parcial (1.1.12) y el sustituyente R^9 tiene el significado de -H, entonces las realizaciones resultantes de los compuestos de Fórmula (1.0.0) tendrán el siguiente extremo a la derecha: -NHC(=O)O-R^7_C.

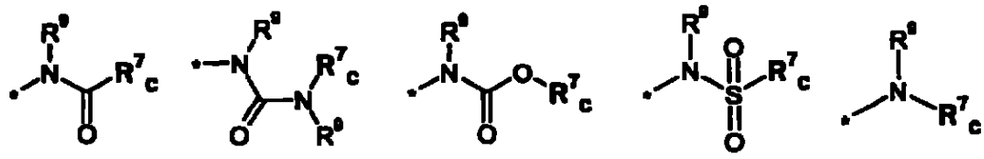
Z puede seleccionarse también como un resto definido por las Fórmulas parciales (1.1.13) o (1.1.14), y en el caso en que el sustituyente R^9 tiene el significado preferido de -H, las realizaciones resultantes de los compuestos de Fórmula (1.0.0) tendrán los siguientes extremos a la derecha: -NHS(=O)$_2$-R^7_C y -NH-R^7_C. Los significados de Z definidos por las Fórmulas parciales (1.1.13) y (1.1.14) no son, sin embargo, igual de preferidos que los significados de Z definidos por las fórmulas parciales (1.1.10) y (1.1.11), y algunas veces (1.1.12).

Finalmente, Z puede seleccionarse como el resto definido por la Fórmula parcial (1.1-6) en la que se une un átomo de nitrógeno mediante un enlace directo a la porción

restante de un compuesto de Fórmula (1.0.0). En algunas realizaciones preferidas, un átomo de carbono en dicho heterociclo que contiene nitrógeno de un heterociclo que está en posición relativa α a dicho nitrógeno puede ser carbonilo, es decir, sustituido con oxo (=O). Los significados preferidos de **Z** en los compuestos de Fórmula (1.0.0) son los definidos por las Fórmulas parciales (1.1.10) y (1.1.15).

5.6.7 Z es un resto de Fórmulas parciales (1.1.10) a (1.1.14)

Las realizaciones de la presente invención en las que la definición del grupo **Z** está ilustrada por las Fórmulas parciales (1.1.10); (1.1.11); (1.1.12); (1.1.13); y (1.1.14), son las siguientes:



(1.1.10) (1.1.11) (1.1.12) (1.1.13) (1.1.14)

Uno de un número de restos preferidos para definir el grupo **Z** es el de Fórmula parcial (1.1.10) donde R^7_C tiene el significado de -alquilo C_1-C_4, preferiblemente metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, o *terc*-butilo; cicloalquilo C_3-C_6; preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, todos los cuales están unidos directamente o mediante un puente metileno; fenilo; bencilo; o un heterociclo, preferiblemente pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, triazolilo; tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, o quinazolinilo.

R^9 es un sustituyente que aparece en cada uno de los restos **Z** representados por las Fórmulas parciales (1.1.10); (1.1.11); (1.1.12); (1.1.13); y (1.1.14). R^9 tiene el significado de -H; -alquil C_1-C_4, preferiblemente metilo; -cicloalquilo C_3-C_7,

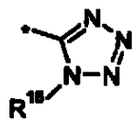
preferiblemente ciclopropilo o ciclopentilo; fenilo; bencilo; piridilo; -OR^{18}; -alquil (C_1-C_2)-OR^{18}; y -alquilo (C_1-C_2)-C(=O)OR^{18}; donde R^{18} es -H o -alquilo C_1-C_4. R^{18} es preferiblemente -H o -CH_3.

R^{10} es un sustituyente opcional de los restos preferidos descritos anteriormente que definen $R^7{}_C$, y puede haber hasta tres sustituyentes así cuando están presentes. El significado del sustituyente R^{10} incluye fenilo o piridilo donde dicho fenilo o piridilo está a su vez sustituido opcionalmente con hasta 3 sustituyentes R^{12} donde R^{12} es -F, -Cl, -CN, -NO_2, -OH, -alcoxi C_1-C_3, -alquilo C_1-C_3, o -$NR^{16}R^{17}$. En realizaciones preferidas que incluyen tal sustitución R^{12}, habrá 1 ó 2 sustituyentes R^{12} que tienen el significado de -F, -Cl, -CH_3, -OCH_3, -OH, -CN, o -$N(CH_3)_2$. El significado del sustituyente R^{10} incluye adicionalmente -F; -Cl; -CF_3; oxo (=O); -OR_{16}; -NO_2; -CN; -C(=O)OR^{16}; -O-C(=O)R^{16}; -C(=O)$NR^{16}R^{17}$; -O-C(=O)$NR^{16}R^{17}$; -$NR^{16}R^{17}$; -NR^{16}C(=O)R^{17} NR^{16}C(=O)OR^{17}; -NR^{16}S(=O)$_2R^{17}$; o -S(=O)$_2NR^{16}R^{17}$. Preferidos entre los significados referidos anteriormente del sustituyente R^{10} están -F; -Cl; -CF_3; oxo (=O); -OH, -OCH_3, -NO_2, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)NH_2, -NH_2, -$N(CH_3)_2$, o -NHS(=O)$_2CH_3$.

Los sub-sustituyentes R^{16} y R^{17} comprenden -H; -alquilo C_1-C_4, preferiblemente -CH_3; -alquenilo C_2-C_4; -cicloalquilo C_3-C_6, preferiblemente ciclopropilo; fenilo; bencilo; o piridilo. Dichos grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo, o piridilo están a su vez opcionalmente sustituidos con hasta 3 sustituyentes -F, -Cl, o -CN.

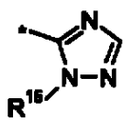
Como ilustración de las realizaciones subgenéricas preferidas de la presente invención en las que el grupo **Z** tiene el significado de un resto de Fórmulas parciales (1.1.10) a (1.1.14), se exponen a continuación cicloalquilo, fenilo, bencilo, *o*-tolilo, que es un significado preferido de $R^7{}_C$ en los restos sulfonamido de Fórmula parcial (1.1.12)

y los grupos heterociclos monocíclicos que definen R^7_C, de Fórmulas parciales (7.0.1) a (7.0.39):



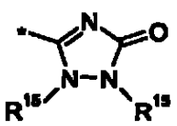
tetrazol-5-ilo

(7.0.1)



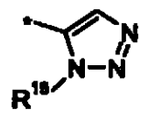
1,2,4-triazol-3-ilo

(7.0.2)



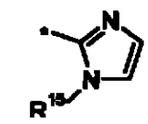
1,2,4-triazol-3-on-5-ilo

(7.0.3)



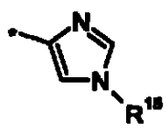
1,2,3-triazol-5-ilo

(7.0.4)



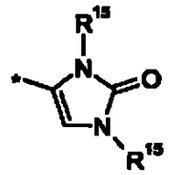
imidazol-2-ilo

(7.0.5)



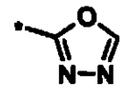
imidazol-4-ilo

(7.0.6)



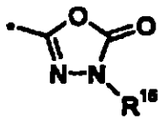
imidazolidin-2-on-4-ilo

(7.0.7)



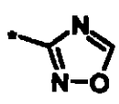
1,3,4-oxadiazolilo

(7.0.8)



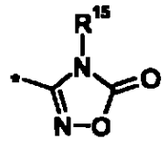
1,3,4-oxadiazol-2-on-5-ilo

(7.0.9)



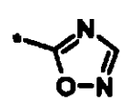
1,2,4-oxadiazol-3-ilo

(7.0.10)



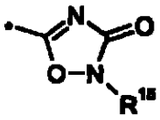
1,2,4-oxadiazol-5-on-3-ilo

(7.0.11)



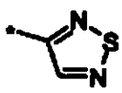
1,2,4-oxadiazol-5-ilo

(7.0.12)



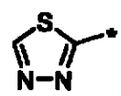
1,2,4-oxadiazol-3-on-5-ilo

(7.0.13)



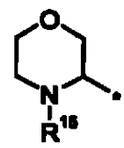
1,2,5-tiadiazol-2-ilo

(7.0.14)



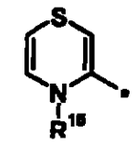
1,3,4-tiadiazolilo

(7.0.15)



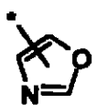
morfolin-3-ilo

(7.0.16)



paratiazin-3-ilo

(7.0.17)



oxazolilo

(7.0.18)



isoxazolilo

(7.0.19)



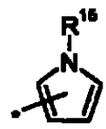
tiazolilo

(7.0.20)



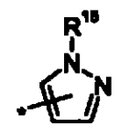
isotiazolilo

(7.0.21)



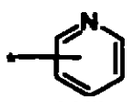
pirrolilo

(7.0.22)



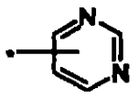
pirazolilo

(7.0.23)



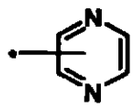
piridilo

(7.0.24)



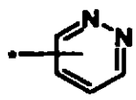
pirimidinilo

(7.0.25)



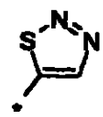
pirazinilo

(7.0.26)



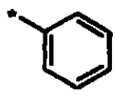
piridazinilo

(7.0.27)

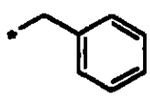


1,2,3-tiadiazol-5-ilo

(7.0.28)



fenilo
(7.0.29)



bencilo
(7.0.30)



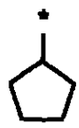
pirrolidinilo
(7.0.31)



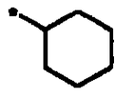
ciclopropilo
(7.0.32)



ciclobutilo
(7.0.33)



ciclopentilo
(7.0.34)



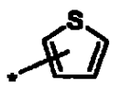
ciclohexilo
(7.0.35)



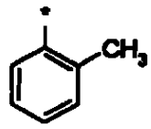
furanilo
(7.0.36)



tetrahidrofuranilo
(7.0.37)



tienilo
(7.0.38)



o-tolilo
(7.0.39)

donde "*" indica el punto de unión de cada Fórmula parcial (7.0.1.) a (7.0.39) a la porción restante de Fórmula (1.0.0); y donde cada átomo de carbono de las Fórmulas parciales (7.0.1.) a (7.0.39) está sustituido opcionalmente con un sustituyente R^{14}; y donde R^{14} y R^{15} tienen el mismo significado que se define anteriormente, y todas las formas tautómeras, y opcionalmente formas de N-óxido de las mismas.

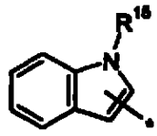
No se muestran sustituyentes R^9 en las Fórmulas parciales (7.0.1.) a (7.0.39) anteriores porque el sustituyente R^9 está unido únicamente a un átomo de nitrógeno que no forma una parte integral componente de un resto heterociclo unido. El sustituyente R^9 es de carácter opcional en tanto en cuanto "-H" está incluido como definición del sustituyente R^9, y en muchas de las realizaciones de los compuestos de Fórmula (1.0.0) este es el significado preferido de R^9. Otro significado preferido de R^9 es $-CH_3$.

Se apunta también la distinción entre los sustituyentes R^9 y R^{15}, los cuales están unidos ambos únicamente a átomos de nitrógeno en cualquiera de los significados del resto **Z**. El sustituyente R^{15} está unido únicamente a un átomo de nitrógeno que es una parte integral componente de cualquier resto heterociclo que pude definirse mediante el sustituyente $\mathbf{R^7_C}$ en las Fórmulas parciales (1.1.10) a (1.1.14) y en particular con referencia a los restos heterociclo más específicos de Fórmulas parciales (7.0.1.) a (7.0.28) y (7.0.31). El sustituyente R^9, por otra parte, se une sólo a un átomo de nitrógeno que a su vez está unido, pero no es una parte integral componente de ninguno de los restos heterociclo que están definidos por las Fórmulas parciales (1.1.10) a (1.1.14). El sustituyente R^{15} puede estar unido a uno o más átomos de nitrógeno y dichos átomos de nitrógeno pueden estar presentes en cualquier resto que entre dentro del alcance de las Fórmulas parciales (1.1.10) a (1.1.14) que pueden caracterizarse como que contienen o comprenden un resto heterociclo que contiene nitrógeno.

Las realizaciones preferidas de la presente invención donde el grupo **Z** es un resto de Fórmulas parciales (1.1.10) a (1.1.14) incluyen también aquellas en las que el resto $\mathbf{R^7_C}$ es un grupo heterociclo bicíclico seleccionado del grupo constituido por indolilo; indolinilo; isoindolinilo; benzo[*b*]furanilo; 2,3-dihidrobenzofuranilo; 1,3-dihidroisobenzofuranilo; 2*H*-1-benzopiranilo; cromanilo; benzotienilo; 1*H*-indazolilo; bencimidazolilo; benzoxazolilo; bencisoxazolilo; benzotiazolilo; benzotriazolilo; ftalazinilo; 1,6-naftiridinilo; 1,8-naftiridinilo; quinolinilo; isoquinolinilo; quinazolinilo; quinoxalinilo; pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo; pirimido[4,5-*d*]pirimidinilo; imidazo[1,2-*a*]piridinilo; piridopiridinilo; pteridinilo; y 1*H*-purinilo.

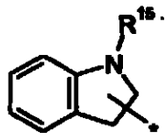
Para proporcionar una demostración adicional más de realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula (1.0.0) con referencia al grupo **Z** donde es un resto de Fórmulas parciales (1.1.10) a (1.1.14) y $\mathbf{R^7_C}$ es un grupo heterociclo bicíclico, a

continuación se muestran los grupos constituidos por las Fórmulas parciales (7.5.1.) a (7.5.29) a partir de la que se selecciona el resto **Z** en tales realizaciones preferidas:



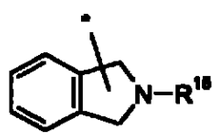
indolilo

(7.5.1)



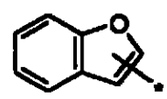
indolinilo

(7.5.2)



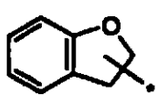
isoindolinilo

(7.5.3)



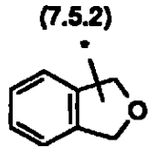
benzo[*b*]furanilo

(7.5.4)



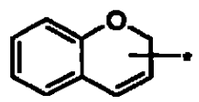
2,3-dihidrobenzofuranilo

(7.5.5)



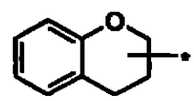
1,3-dihidroisobenzofuranilo; ftalanilo

(7.5.6)



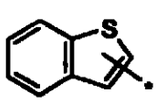
2*H*-1-benzopiranilo

(7.5.7)



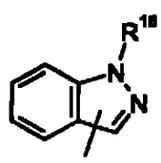
cromanilo

(7.5.8)



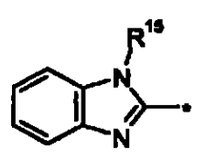
benzotienilo

(7.5.9)



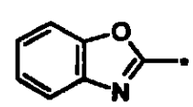
1*H*-indazolilo

(7.5.10)



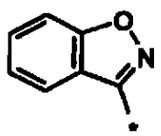
bencimidazolilo

(7.5.11)



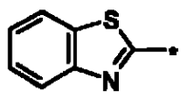
benzoxazolilo

(7.5.12)



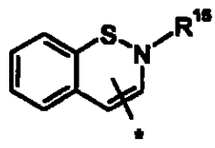
benzoisoxazolil

(7.5.13)



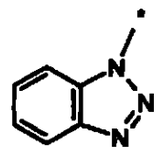
benzotiazolilo

(7.5.14)



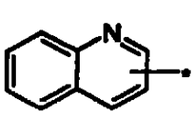
2*H*-1,2-benzotiazinilo

(7.5.15)



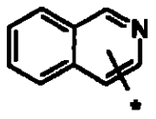
benzotriazolilo

(7.5.16)



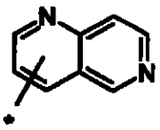
quinolinilo

(7.5.17)



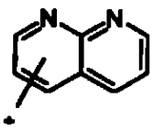
isoquinolinilo

(7.5.18)



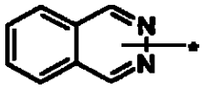
1,6-naftiridinilo

(7.5.19)



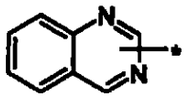
1,8-naftiridinilo

(7.5.20)



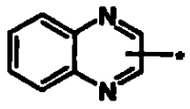
ftalazinilo

(7.5.21)



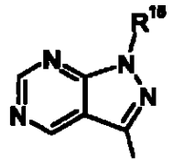
quinazolinilo

(7.5.22)



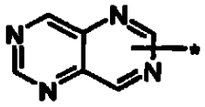
quinoxalinilo

(7.5.23)



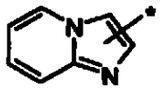
1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidinilo

(7.5.24)



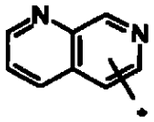
pirimido [5,4-*d*]-pirimidinilo

(7.5.25)



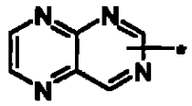
imidazo- [1,2-*a*]-piridinilo

(7.5.26)



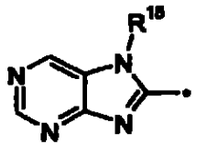
1,7-naftiridinilo

(7.5.27)



pteridilo

(7.5.28)



1*H*-purinilo

(7.5.29)

donde "*" indica el punto de unión a la porción restante de Fórmula (1.0.0); y donde cada átomo de carbono está sustituido opcionalmente con un sustituyente R^{14}; y donde R^{14} y R^{15} tienen el mismo significado que se define anteriormente, y todas las

formas tautómeras, y opcionalmente formas de N-óxido de las mismas.

5.6.8 Z es un resto de Fórmula parcial (1.1.15)

Las realizaciones preferidas de la presente invención comprenden también aquellos compuestos de Fórmula (1.0.0) en los que el resto terminal Z entra dentro del alcance de la Fórmula parcial (1.1.15), es decir las realizaciones de este tipo están comprendidas en el alcance del resto Z cuando tiene el significado de la Fórmula parcial (1.1.15):



(1.1.15)

Se entenderá que cuando el resto terminal Z está definido por la Fórmula parcial (1.1.15), inherentemente comprende un grupo heterociclo que contiene nitrógeno. Uno cualquiera o más átomos de carbono de dicho grupo heterociclo está sustituido por 0 a 3 sustituyentes R^{14}. En consecuencia, R^{14} es un sustituyente opcional de uno cualquiera o más, hasta un total de tres, de los átomos de carbono de los restos que se incluyen en el alcance de la Fórmula parcial (1.1.6). Dicho sustituyente R^{14} comprende -alquilo C_1-C_4, preferiblemente -CH_3; -cicloalquilo C_3-C_7, preferiblemente ciclopropilo; fenilo; bencilo; piridilo; o quinolinilo; donde dicho resto alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo, piridilo, o quinolinilo está a su vez opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes -F, -Cl, -CH_3, -OCH_3, -OR^{16}, -CN, o -$NR^{16}R^{17}$. En las realizaciones preferidas R^{16} y R^{17} son independientemente -H, o -CH_3. Cuando R^{14} está sustituido, se prefiere que el sustituyente sea -F o -Cl. El sustituyente R^{14} comprende además -F; -Cl; -CF_3; oxo (=O); -OR_{16}; -NO_2; -CN; -C(=O)OR^{16}; -O-C(=O)R^{16}; -C(=O)$NR^{16}R^{17}$; -O-

$C(=O)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{16}C(=O)R^{17}$ $-NR^{16}R^{17}$; $-NR^{16}C(=O)OR^{17}$; $-NR^{16}S(=O)_2R^{17}$; y $-S(=O)_2NR^{16}R^{17}$. Además de las realizaciones preferidas indicadas anteriormente, cuando R^{14} está presente se prefiere además que tenga el significado de -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCH_3$, -CN, o $-NO_2$.

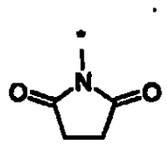
Uno cualquiera o más átomos de nitrógeno incluidos en dichos grupos heterociclos que contienen nitrógeno incluidos en el alcance de la Fórmula parcial (1.1.15), siempre que no sean un punto de unión de dicho grupo heterociclo, están sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes R^{15}. Cualquier átomo de azufre presente en dicho grupo heterociclo, siempre que no sea un punto de unión de dicho grupo heterociclo, está sustituido con 0, 1, ó 2 átomos de oxígeno.

El sustituyente heterociclo con nitrógeno opcional R^{15} comprende -H, $-C(=O)OR^{16}$; $-C(=O)NR^{16}R^{17}$; -alquilo C_1-C_4, preferiblemente $-CH_3$; -alquenilo C_2-C_4; -alcoxi C_2-C_4, preferiblemente $-OCH_3$; -cicloalquilo C_3-C_7, preferiblemente ciclopropilo; fenilo; o bencilo, en el que dicho alquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, fenilo, o bencilo están sustituidos opcionalmente con hasta dos sustituyentes R^{11}.

El sub-sustituyente R^{11} comprende -F; -Cl; $-CO_2R^{18}$; $-OR^{16}$; -CN; $-C(=O)NR^{18}R^{19}$; $-NR^{18}R^{19}$; $-NR^{18}C(=O)R^{19}$; $-NR^{18}C(=O)OR^{19}$; $-NR^{18}S(=O)_pR^{19}$; $-S(=O)_pNR^{18}R^{19}$, donde p es 1 ó 2, preferiblemente 2; -alquilo C_1-C_4, preferiblemente $-CH_3$; y -alcoxi C_1-C_4, cuando R^{11} tiene el significado de $-OR^{16}$ anterior y R^{16} se define como -alquilo C_1-C_4, preferiblemente $-OCH_3$; cuando dicho alquilo y alcoxi están cada uno a su vez opcionalmente sustituidos con 0 a 3 sustituyentes -F; -Cl; -alcoxi (C_1-C_2)carbonilo; -alquil (C_1-C_2)carbonilo; y alquil (C_1-C_2)carboniloxi. Los sustituyentes R^{18} y R^{19} comprenden -H; o alquilo C_1-C_2, preferiblemente $-CH_3$; opcionalmente sustituido con hasta 3 -F; o -Cl.

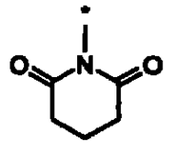
La presente invención concierne además un compuesto de Fórmula (1.0.0) en el

que el grupo terminal Z tiene el significado de un resto de Fórmula parcial (1.1.15) donde el número y posición de los átomos de carbono y el reemplazo de los mismo por uno o más heteroátomos, así como la sustitución de uno o más de dichos átomos de carbono por R^{14} donde R^{14} es oxo (=O), se seleccionan de tal forma que Z comprende un miembro seleccionado del grupo constituido por las Fórmulas parciales (1.7.1) a (1.7.46):



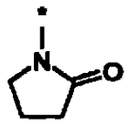
Succinimid-1-ilo

(1.7.1)



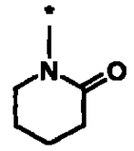
glutarimid-1-ilo

(1.7.2)



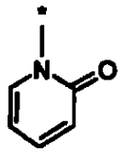
pirrolidin-2-on-1-ilo

(1.7.3)



piperid-2-on-1-ilo

(1.7.4)



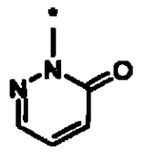
pirid-2-on-1-ilo

(1.7.5)



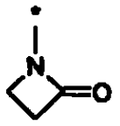
pirid-4-on-1-ilo

(1.7.6)



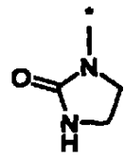
piridazin-3-on-2-ilo

(1.7.7)



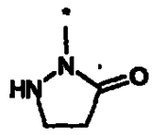
azetidin-2-on-1-ilo

(1.7.8)



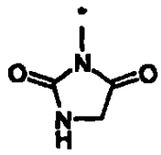
imidazolidin-2-on-1-ilo

(1.7.9)



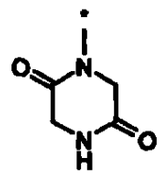
pirazol-5-on-1-ilo

(1.7.10)



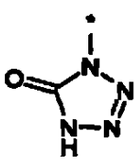
imidazolidin-2,4-dion-1-ilo

(1.7.11)



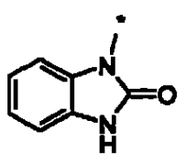
piperazin-2,5-dion-1-ilo

(1.7.12)



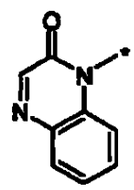
4,5-dihidro-5-oxo 1*H*-tetrazol-1-ilo

(1.7.13)



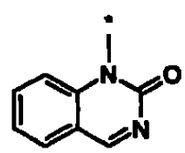
bencimidazolin-2-on-1-ilo

(1.7.14)



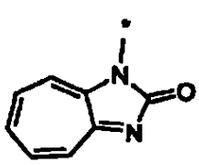
1*H*-quinoxalin-2-on-1-ilo

(1.7.15)



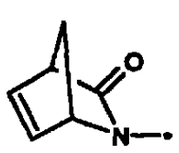
1*H*-quinazolin-2-on-1-ilo

(1.7.16)



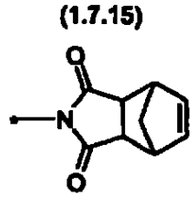
1*H*-cicloheptimidazol-2-on-1-ilo

(1.7.17)



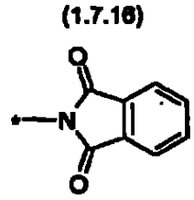
2-azabiciclo[2,2,1]-hept-5-en-3-on-1-ilo 1*H*-tetrazol-1-ilo

(1.7.18)



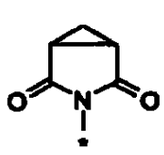
norborn-5-en-2,3-dicarboximid-1-ilo 1*H*-tetrazol-1-ilo

(1.7.19)



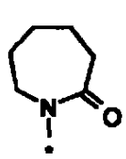
ftalimid-1-ilo; 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion-1-ilo

(1.7.20)



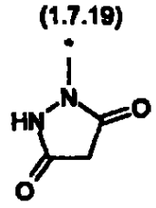
3-azabiciclo[3,1,0]-hexano-2,4-dion-3-ilo

(1.7.21)



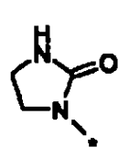
2*H*-azepin-2-on-1-ilo

(1.7.22)



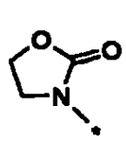
pirazolidin-3,5-dion-1-ilo

(1.7.23)



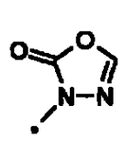
imidazolidin-2-on-1-ilo

(1.7.24)



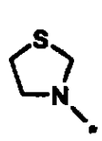
oxazolidin-2-on-1-ilo

(1.7.25)



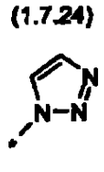
1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-on-3-ilo

(1.7.26)



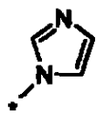
tiazolidin-3-ilo

(1.7.27)



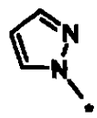
1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo

(1.7.28)



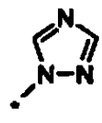
imidazol-1-ilo

(1.7.29)



pirazol-1-ilo

(1.7.30)



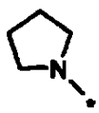
1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo

(1.7.31)



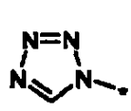
azetidin-1-ilo

(1.7.32)



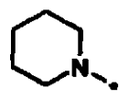
pirrolidin-1-ilo

(1.7.33)



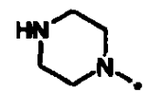
tetrazol -1-ilo

(1.7.34)



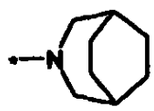
piperidin-1-ilo

(1.7.35)



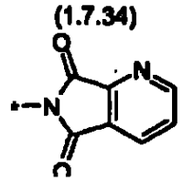
piperazin-1-ilo

(1.7.36)



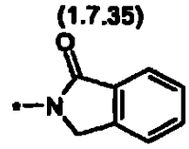
3-azabiciclo[3.2.2]-non-3-ilo

(1.7.37)



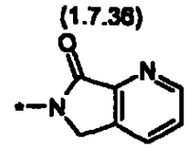
pirrolo[3,4-*b*]piridin-5,7-dion-6-ilo

(1.7.38)



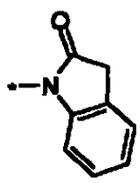
2,3-dihidro-*iso*-indol-1-on-2-ilo

(1.7.39)



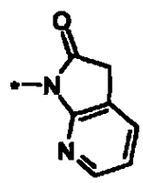
pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-on-6-ilo

(1.7.40)



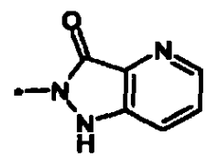
1,3-dihidro-indol-2-on-1-ilo

(1.7.41)



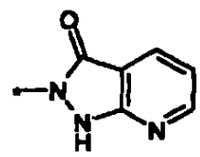
pirrolo[4,5-*b*]piridin-3 on-2-ilo

(1.7.42)



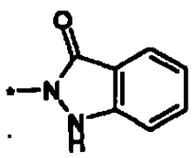
1*H*-pirazolo[4,5-*e*]piridin-7-on-2-ilo

(1.7.43)



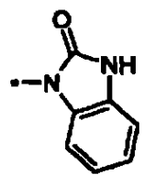
1*H*-pirazolo[4,5-*b*]piridin-4-on-2-ilo

(1.7.44)



1*H*-indazol-3-on-2-ilo

(1.7.45)



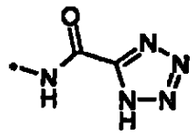
1*H*-bencimidazol-2-on-3-ilo

(1.7.46)

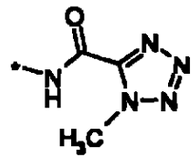
Cualquier resto que es un miembro seleccionado del grupo constituido por las

Fórmulas parciales (1.7.1) a (1.7.46) representadas anteriormente, incluye la sustitución opcional del mismo con respecto a *(1)* cualesquiera uno o más átomos de carbono del mismo, mediante un sustituyente R^{14} donde R^{14} tiene el mismo significado definido anteriormente; *(2)* cualesquiera uno o más átomos de nitrógeno del mismo, mediante un sustituyente R^{15} donde R^{15} tiene el mismo significado definido anteriormente, y todas las formas tautómeras, y opcionalmente las formas de N-óxido del mismo; o *(3)* un átomo cualquiera de azufre del mismo con 0, 1, ó 2 átomos de oxígeno.

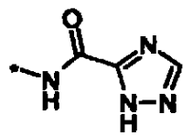
La presente invención se ilustra adicionalmente con respecto a los grupos subgenéricos preferidos que comprenden los compuestos de Fórmula (1.0.0) en los que $R^7{}_C$ y R^9 de Fórmulas parciales (1.1.10) a (1.1.15) se seleccionan de tal forma que **Z** comprende un miembro seleccionado del grupo constituido por las siguientes Fórmulas parciales (8.0.1) a (8.0.139):



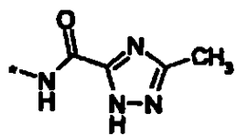
(8.0.1)



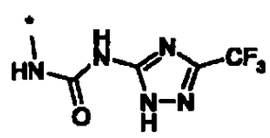
(8.0.2)



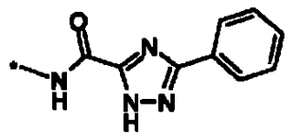
(8.0.3)



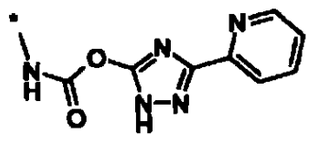
(8.0.4)



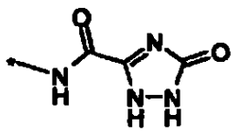
(8.0.5)



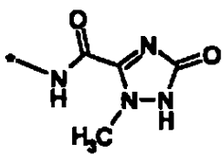
(8.0.6)



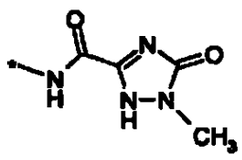
(8.0.7)



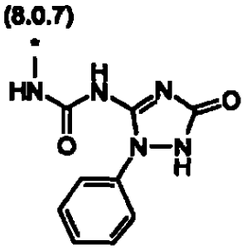
(8.0.8)



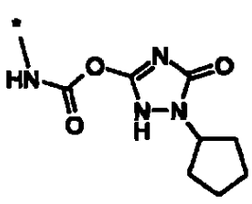
(8.0.9)



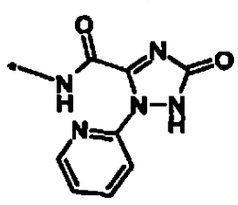
(8.0.10)



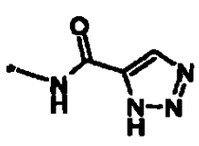
(8.0.11)



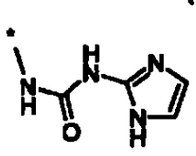
(8.0.12)



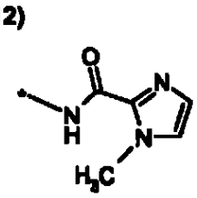
(8.0.13)



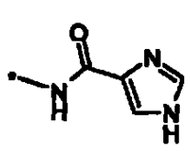
(8.0.14)



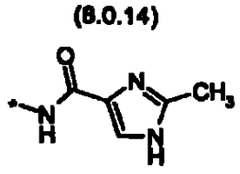
(8.0.15)



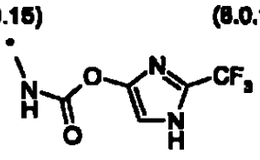
(8.0.16)



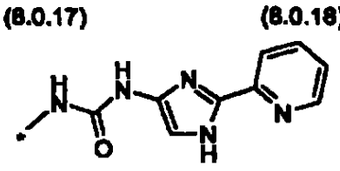
(8.0.17)



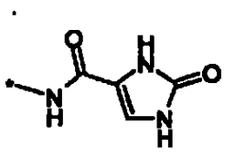
(8.0.18)



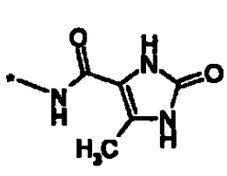
(8.0.19)



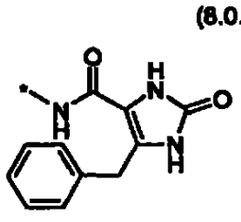
(8.0.20)



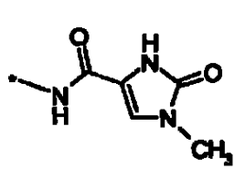
(8.0.21)



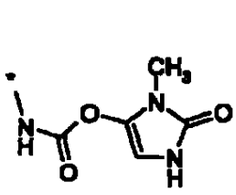
(8.0.22)



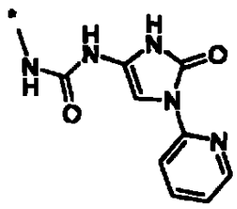
(8.0.23)



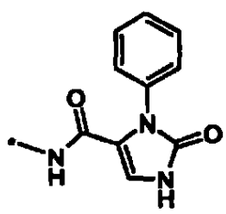
(8.0.24)



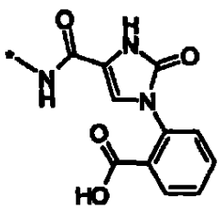
(8.0.25)



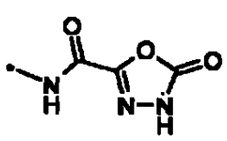
(8.0.26)



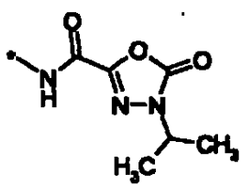
(8.0.27)



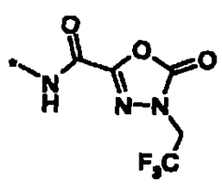
(8.0.28)



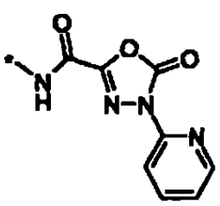
(8.0.29)



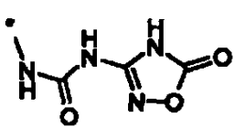
(8.0.30)



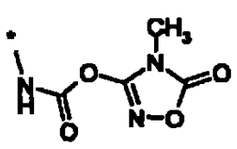
(8.0.31)



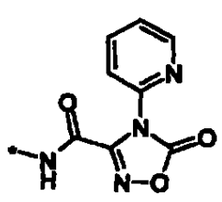
(8.0.32)



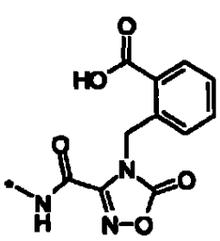
(8.0.33)



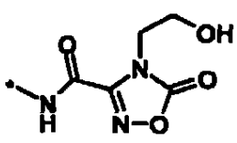
(8.0.34)



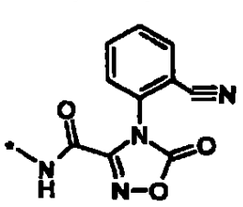
(8.0.35)



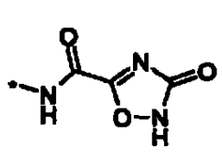
(8.0.36)



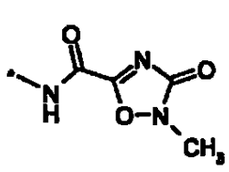
(8.0.37)



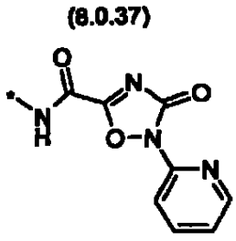
(8.0.38)



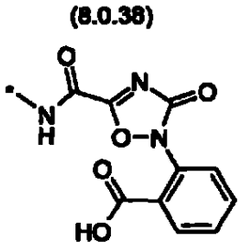
(8.0.39)



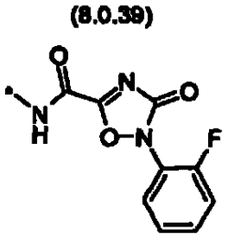
(8.0.40)



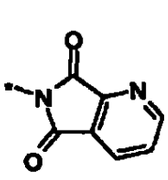
(8.0.41)



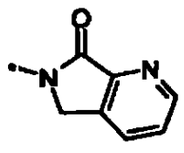
(8.0.42)



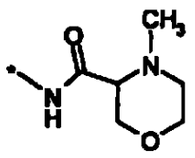
(8.0.43)



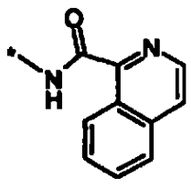
(8.0.44)



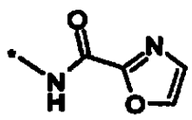
(8.0.45)



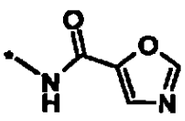
(8.0.46)



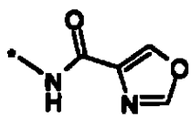
(8.0.47)



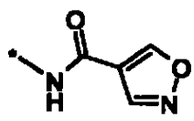
(8.0.48)



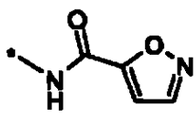
(8.0.49)



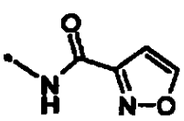
(8.0.50)



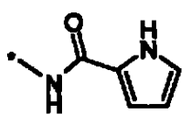
(8.0.51)



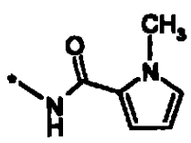
(8.0.52)



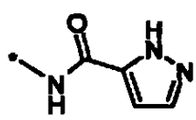
(8.0.53)



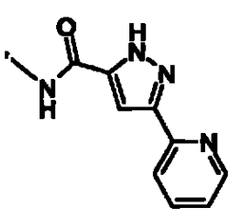
(8.0.54)



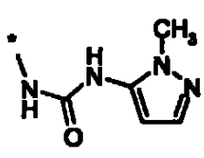
(8.0.55)



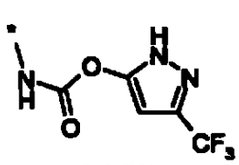
(8.0.56)



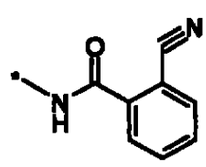
(8.0.57)



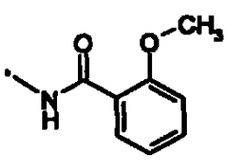
(8.0.58)



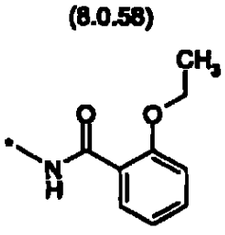
(8.0.59)



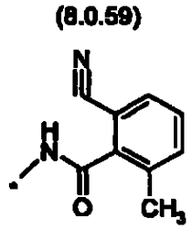
(8.0.60)



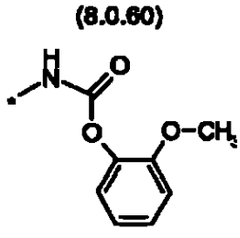
(8.0.61)



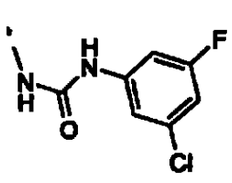
(8.0.62)



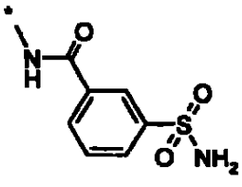
(8.0.63)



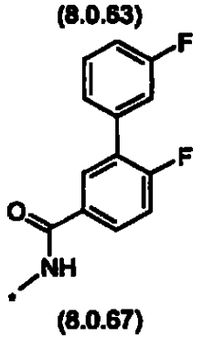
(8.0.64)



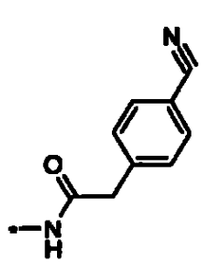
(8.0.65)



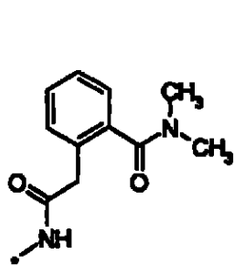
(8.0.66)

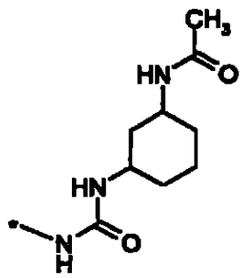


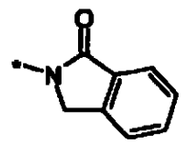
(8.0.67)

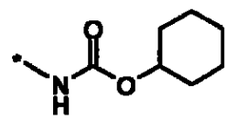


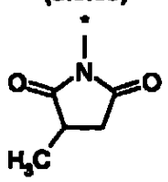
(8.0.68)

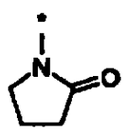

(8.0.69)

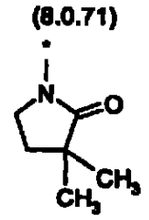

(8.0.70)

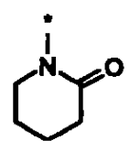

(8.0.71)

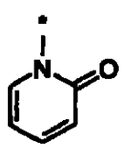

(8.0.72)

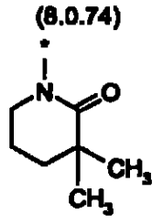

(8.0.73)

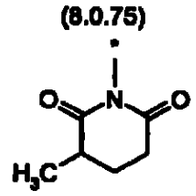

(8.0.74)

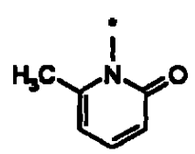

(8.0.75)

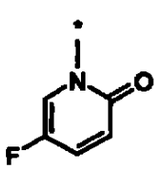

(8.0.76)

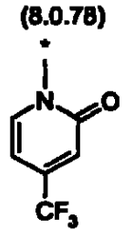

(8.0.77)

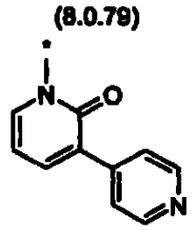

(8.0.78)

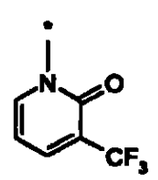

(8.0.79)

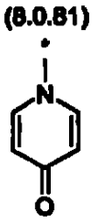

(8.0.80)

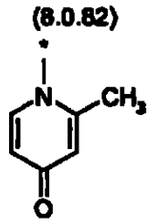

(8.0.81)

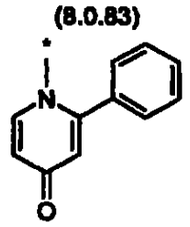

(8.0.82)

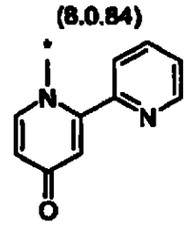

(8.0.83)

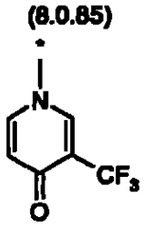

(8.0.84)

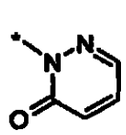

(8.0.85)

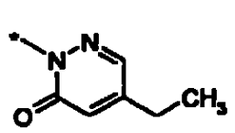

(8.0.86)

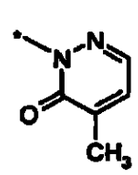

(8.0.87)

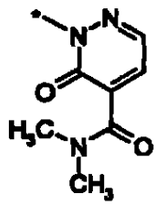

(8.0.88)

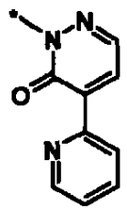

(8.0.89)

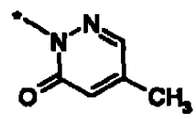

(8.0.90)

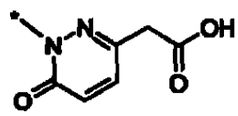

(8.0.91)

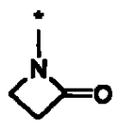

(8.0.92)

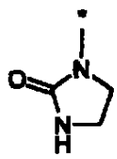

(8.0.93)

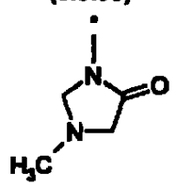

(8.0.94)

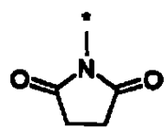

(8.0.95)

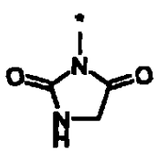

(8.0.96)

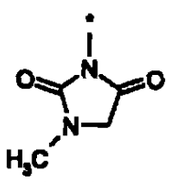

(8.0.97)

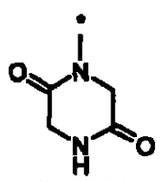

(8.0.98)

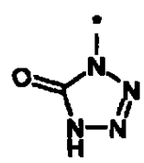

(8.0.99)

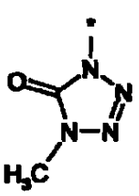

(8.0.100)

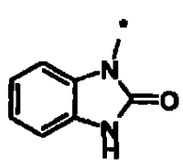

(8.0.101)

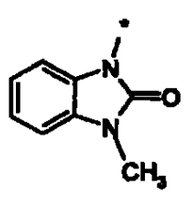

(8.0.102)

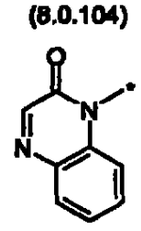

(8.0.103)

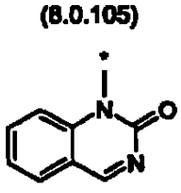

(8.0.104)

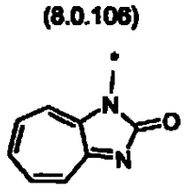

(8.0.105)

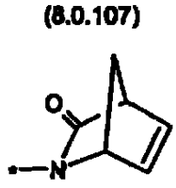

(8.0.106)

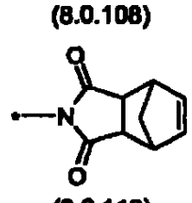

(8.0.107)

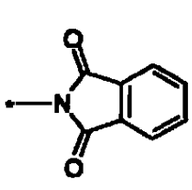

(8.0.108)

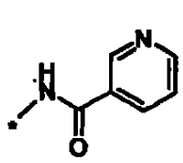

(8.0.109)

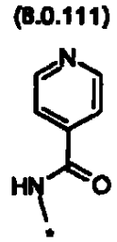

(8.0.110)

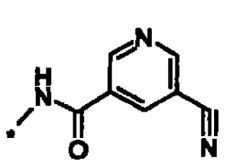

(8.0.111)

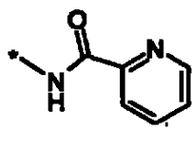

(8.0.112)


(8.0.113)

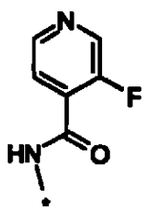

(8.0.114)


(8.0.115)

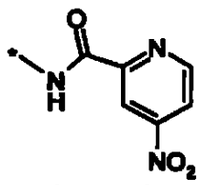

(8.0.116)



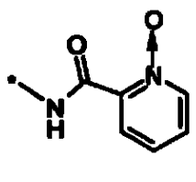
(8.0.117)



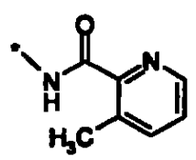
(8.0.118)



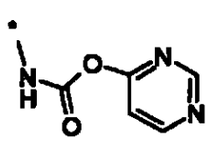
(8.0.119)



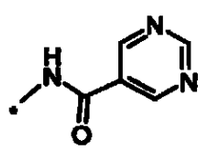
(8.0.120)



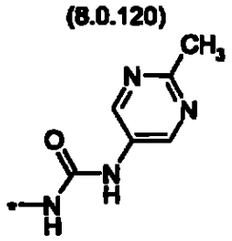
(8.0.121)



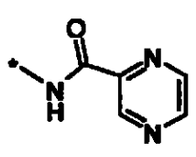
(8.0.122)



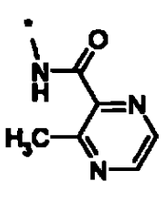
(8.0.123)



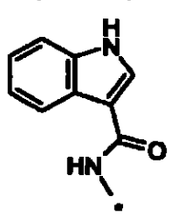
(8.0.124)



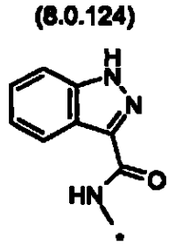
(8.0.125)



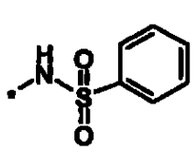
(8.0.126)



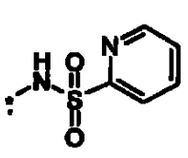
(8.0.127)



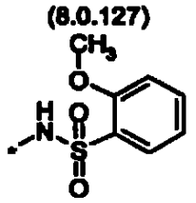
(8.0.128)



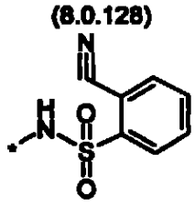
(8.0.129)



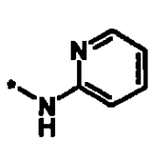
(8.0.130)



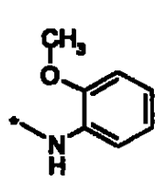
(8.0.131)



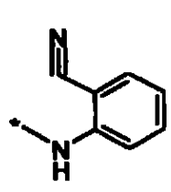
(8.0.132)



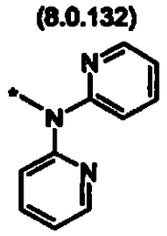
(8.0.133)



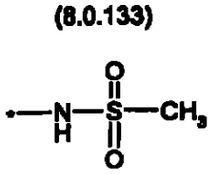
(8.0.134)



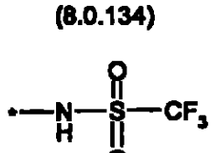
(8.0.135)



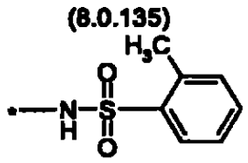
(8.0.136)



(8.0.137)



(8.0.138)



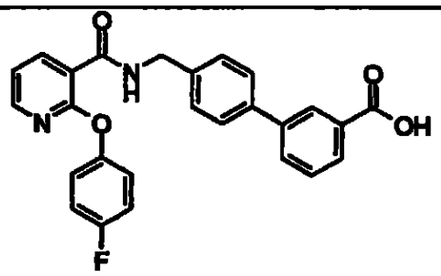
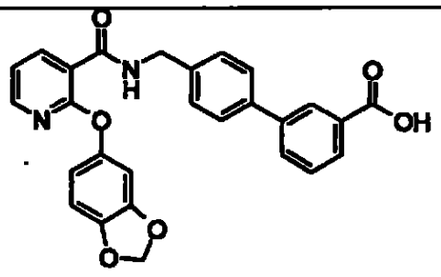
(8.0.139)

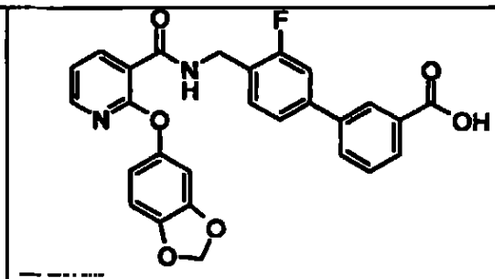
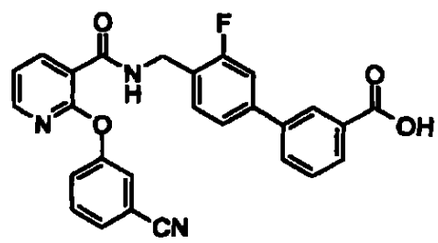
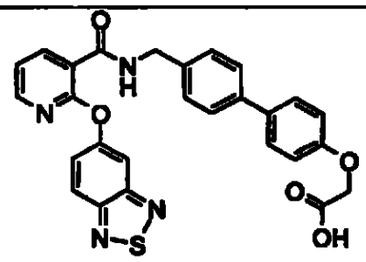
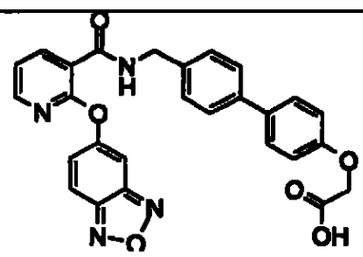
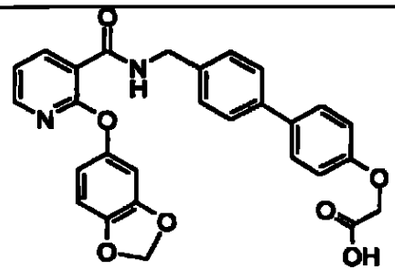
Cualquier resto que es un miembro seleccionado del grupo constituido por las

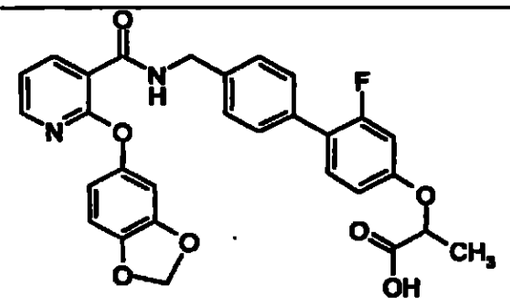
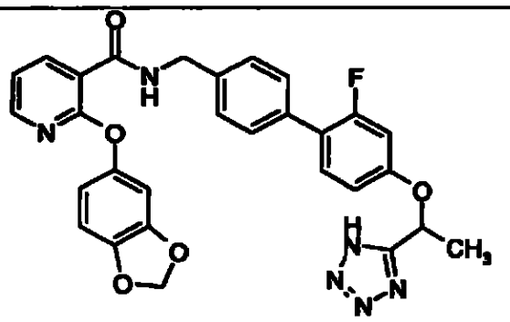
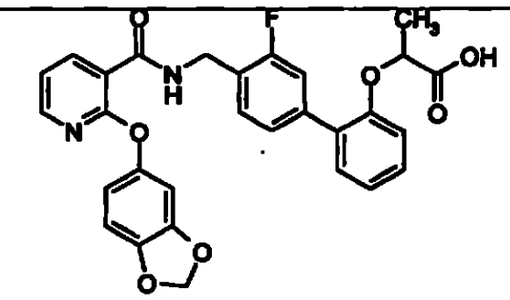
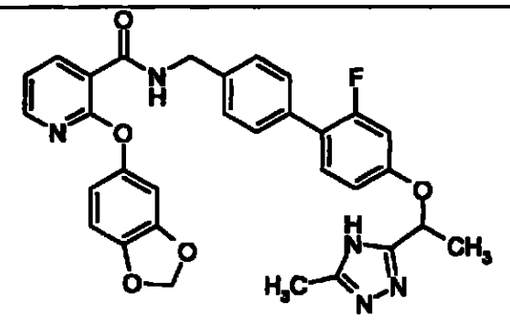
Fórmulas parciales (8.0.1) a (8.0.139) representadas anteriormente, incluye la sustitución opcional del mismo con respecto a *(1)* cualesquiera uno o más átomos de carbono del mismo, con un sustituyente R^{14} donde R^{14} tiene el mismo significado definido anteriormente; *(2)* cualesquiera uno o más átomos de nitrógeno del mismo, con un sustituyente R^{15} donde R^{15} tiene el mismo significado definido anteriormente, y todas las formas tautómeras, y opcionalmente las formas de N-óxido del mismo; o *(3)* un átomo cualquiera de azufre del mismo con 0, 1, ó 2 átomos de oxígeno.

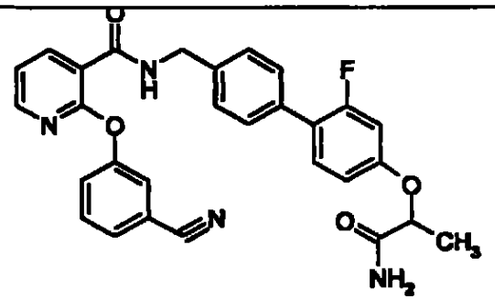
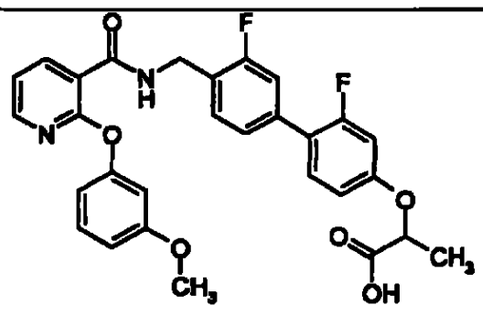
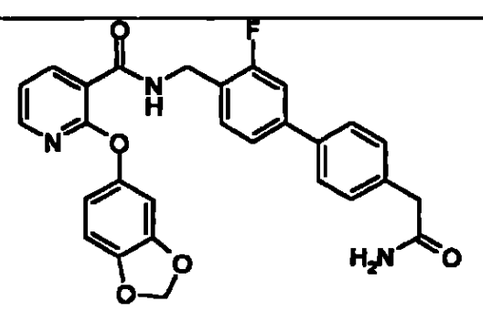
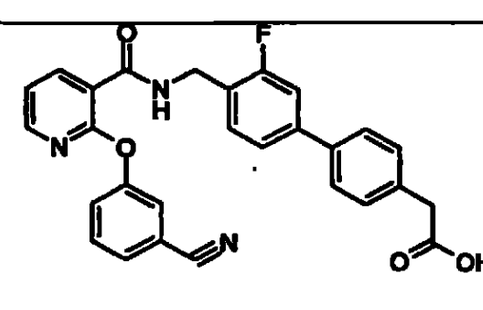
5.7 Especies representativas de Fórmula (1.0.0)

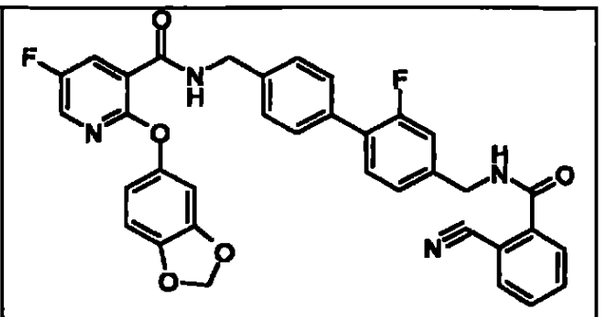
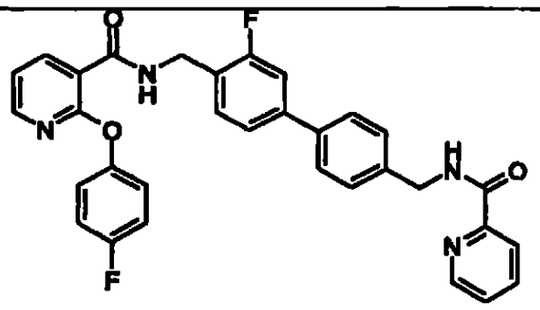
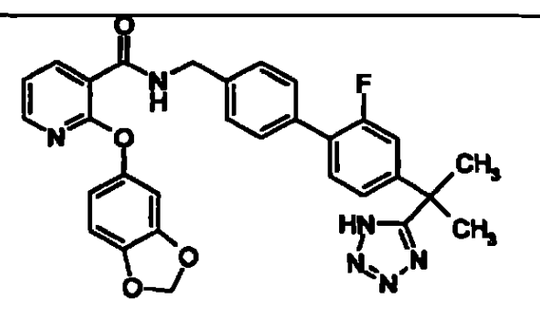
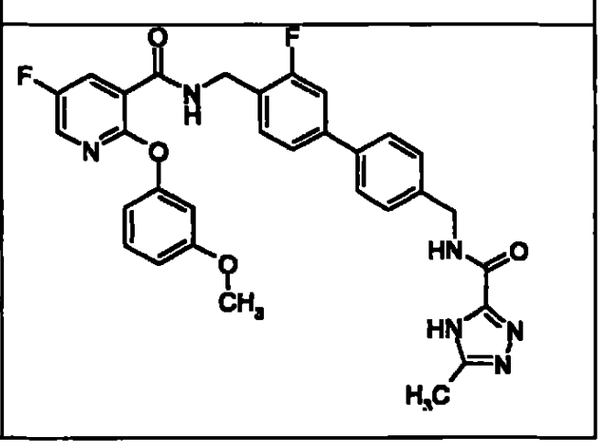
En la descripción anterior se han mostrado diversos aspectos preferidos de los compuestos de Fórmula (1.0.0). Como demostración adicional del alcance y contenido de la presente invención, se presentan los compuestos específicos que comprenden realizaciones de los compuestos de Fórmula (1.0.0). Tales especies de Fórmula (1.0.0) incluyen, pero sin limitación, los siguientes compuestos de Fórmulas (8.5.1) a (8.5.33):

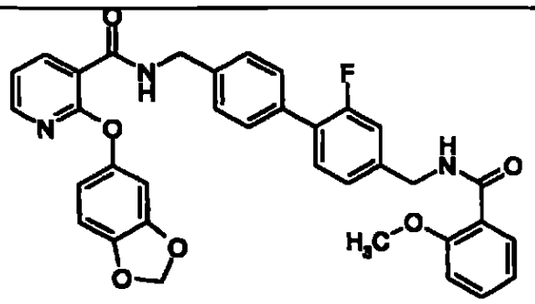
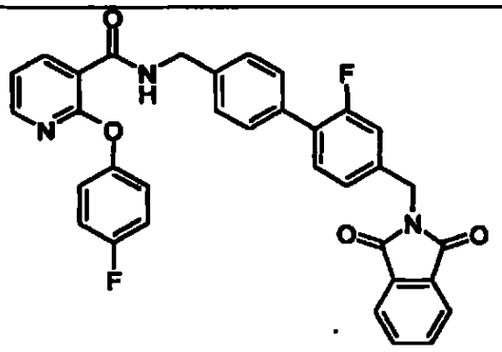
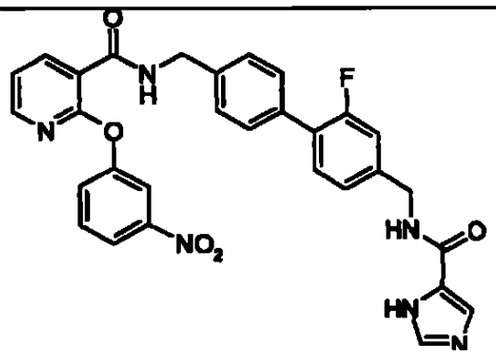
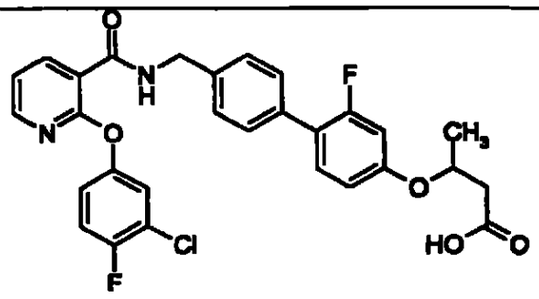
Ácido 4'-[[[2-[4-fluorofenoxil]piridina-3-carbonil]amino]metil]bifenil-3-carboxílico de Fórmula (8.5.1);	
Ácido 4'-[[[[2-benzo[1,3]dioxol-5-iloxi]piridina-3-carbonil]amino]metil]bifenil-3-carboxílico de Fórmula (8.5.2);	

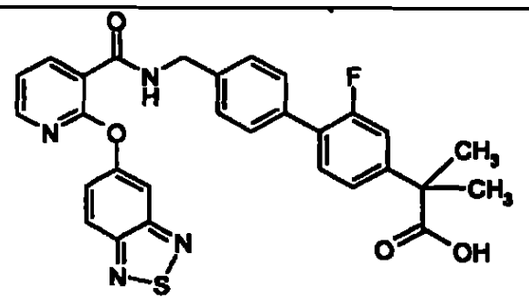
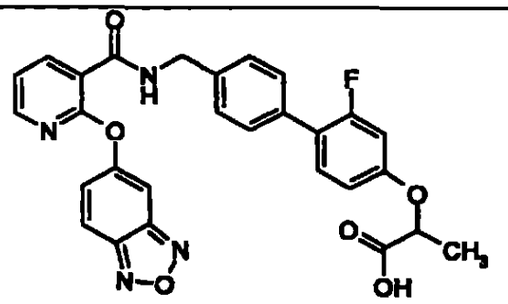
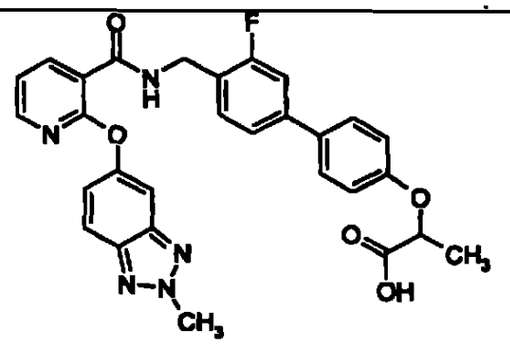
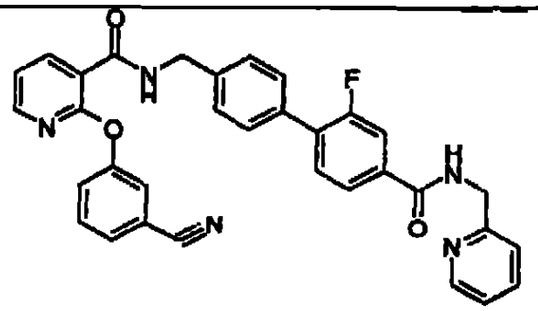
Ácido 4'-[[[[2-benzo[1,3]dioxol-5-iloxi]piridina-3-carbonil]amino]metil]-3'-fluorobifenil-3-carboxílico de Fórmula (8.5.3);	
Ácido 4'-[[[2-[3-cianofenoxi]piridina-3-carbonil]amino]metil]bifenil-3'-fluorobifenil-3-carboxílico de Fórmula (8.5.4);	
Ácido [4'-({[2-(benzo[2,1,3]tiadiazol-5-iloxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)bifenil-4-iloxi]acético de Fórmula (8.5.5);	
Ácido [4'-({[2-(benzo[2,1,3]oxadiazol-5-iloxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)bifenil-4-iloxi]acético de Fórmula (8.5.6);	
Ácido [4'-({[2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)bifenil-4-iloxi]acético de Fórmula (8.5.7);	

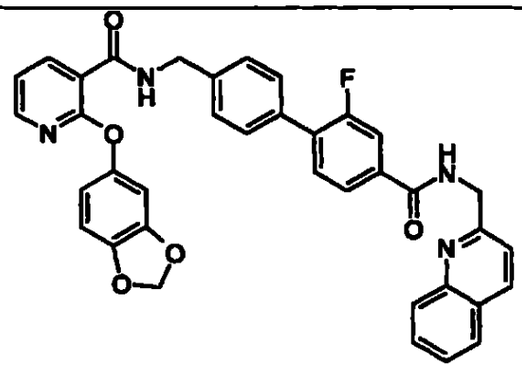
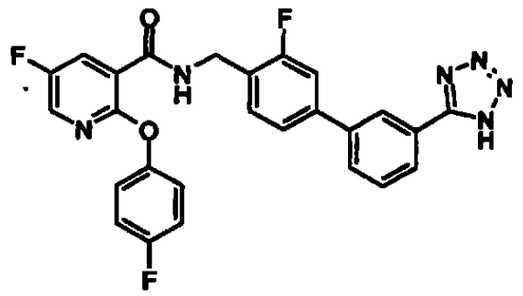
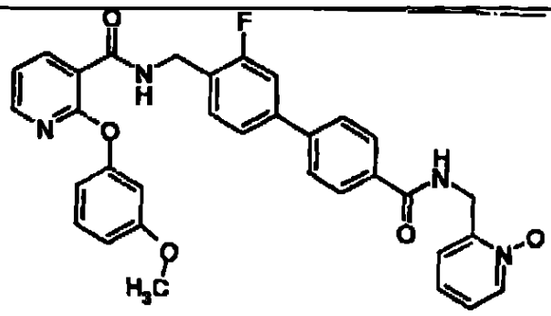
Ácido (±)-2-[4'-({[2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)-2-fluorobifenil-4-iloxi]propiónico de Fórmula (8.5.8);	
(±)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(2'-fluoro-4'-[1-(1H-tetrazol-5-il)etoxi]bifenil-4-ilmetil)nicotinamida de Fórmula (8.5.9);	
Ácido (±)-2-[4'-({[2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi])iridina-3-carbonil]amino}metil)-3'-fluorobifenil-2-iloxi]propiónico de Fórmula (8.5.10);	
(±)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(2'-fluoro-4'-[1-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)etoxi]bifenil-4-ilmetilnicotinamida de Fórmula (8.5.11);	

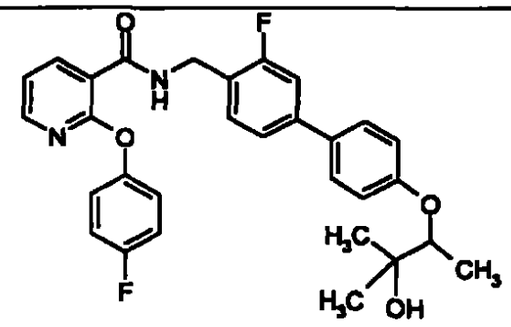
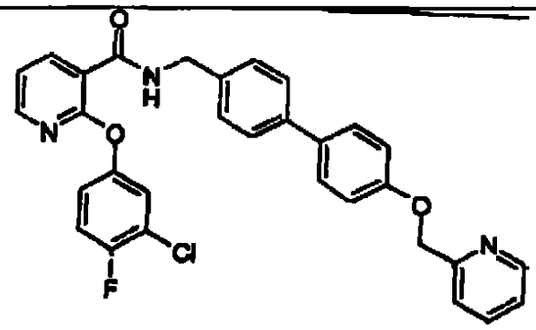
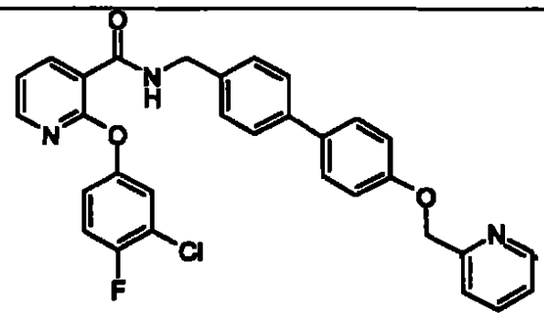
(±)-N-[4'-(1-Carbamoiletoxi)-2'-fluorobifenil-4-ilmetil]-2-(3-cianofenoxi)nicotinamida de Fórmula (8.5.12);	
Ácido (±)-2-[2,3'-difluoro-4'-({[2-(3-metoxifenoxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)bifenil-4-iloxi]propiónico de Fórmula (8.5.13);	
2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(4'-carbamoilmetil-3-fluorobifenil-4-ilmetil)nicotinamida de Fórmula (8.5.14);	
Ácido [4'-({[2-(3-cianofenoxi)-3-carbonil]amino}metil)-3'-fluorobifenil-4-il]acético de Fórmula (8.5.15);	

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(4'-[(2-cianobenzoilamino)metil]-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-5-fluoronicotinamida de Fórmula (8.5.16);	
(3'-fluoro-4'-{[2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida]metil}bifenil-4-ilmetil)amida del ácido piridin-2-carboxílico de Fórmula (8.5.17);	
2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-N-{2'-fluoro-4'-[1-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]bifenil-4-ilmetil}nicotinamida de Fórmula (8.5.18);	
5-Fluoro-N-(3-fluoro-4'-{[(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)amino]metil}bifenil-4-ilmetil)-2-(3-metoxifenoxi)nicotinamida de Fórmula (8.5.19);	

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-N-{2'-fluoro-4'-[(2-metoxibenzoilamino)metil]bifenil-4-ilmetil}nicotinamida de Fórmula (8.5.20);	
N-[4'-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)-2'-fluorobifenil-4-ilmetil]-2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida de Fórmula (8.5.21);	
N-(2'-Fluoro-4'-{[(3H-imidazol-4-carbonil)amino]metil}bifenil-4-ilmetil)-2-(3-nitrofenoxi)nicotinamida de Fórmula (8.5.22);	
Ácido (±)-3-[4'-({[2-(3-cloro-4-fluorofenoxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)-2-fluorobifenil-4-iloxi]butírico de Fórmula (8.5.23);	

Ácido 2-[4'-({[2-(benzo[2,1,3]tiadiazol-5-iloxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)-2-fluorobifenil-4-il]-2-metilpropiónico de Fórmula (8.5.24);	
Ácido (±)-2-[4'-({[2-(benzo[2,1,3]oxodiazol-5-iloxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)-2-fluorobifenil-4-iloxi]propiónico de Fórmula (8.5.25);	
Ácido (±)-2-[3'-fluoro-4'-({[2-(2-metil-2H-benzotriazol-5-iloxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)bifenil-4-iloxi]propiónico de Fórmula (8.5.26);	
2-(3-Cianofenoxi)-N-{2'-fluoro-4'[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]bifenil-4-ilmetil}nicotinamida de Fórmula (8.5.27);	

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(2'-fluoro-4'-[(quinolin-2-ilmetil)carbamoil]bifenil-4-ilmetil)nicotinamida de Fórmula (8.5.28);	
5-Fluoro-2-(4-fluorofenoxi)-N-[3-fluoro-3'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]nicotinamida de Fórmula (8.5.29);	
N-{3-Fluoro-4'-[(1-oxipiridin-2-ilmetil)carbamoil]bifenil-4-ilmetil}-2-(3-metoxifenoxi)nicotinamida de Fórmula (8.5.30);	
(+)-N-[3-Fluoro-4'-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)bifenil-4-ilmetil]-2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida de Fórmula (8.5.31);	

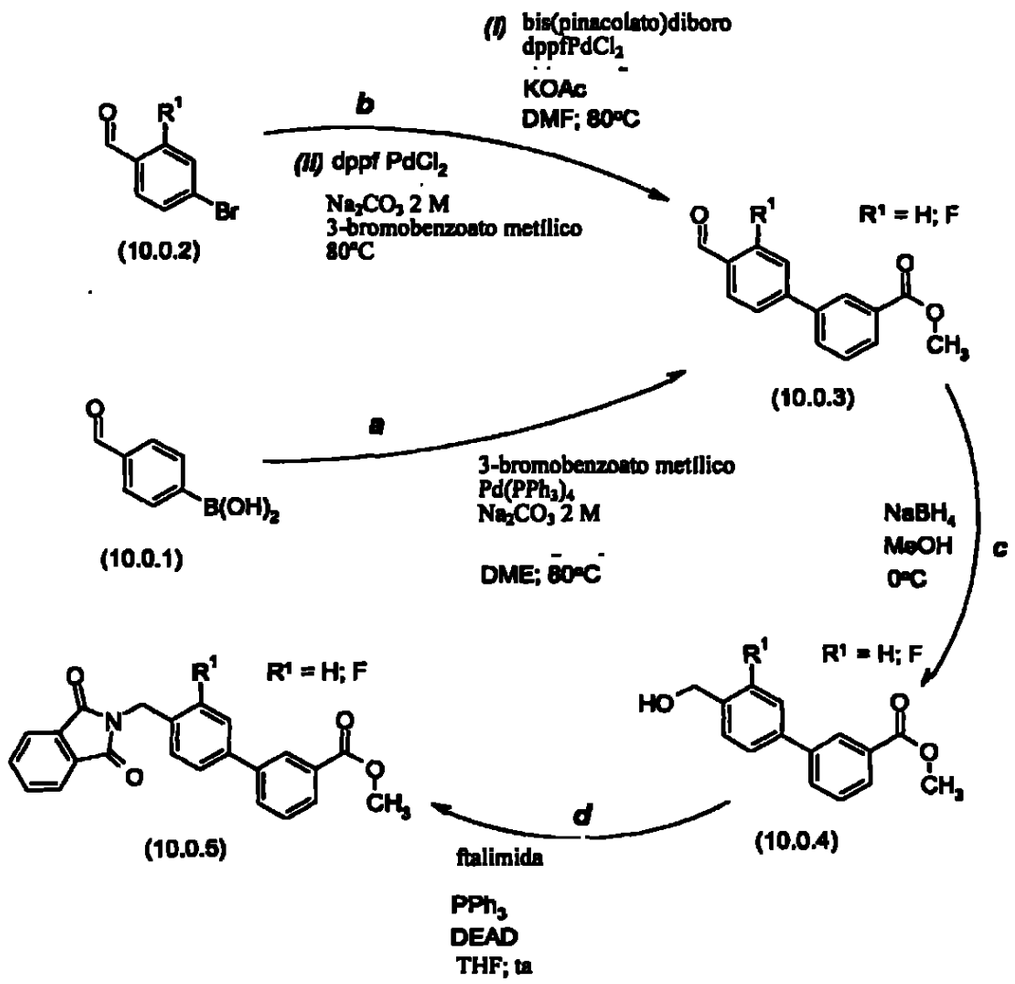
	
N-[2'-Fluoro-4'-(1-hidroxi-1-metiletil)bifenil-4-ilmetil]-2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida de Fórmula (8.5.32);	
2-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)-N-[4'-(piridin-2-ilmetoxi)bifenil-4-ilmetil]nicotinamida de Fórmula (8.5.33).	

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

6.0 Procesos para preparar los compuestos de Fórmula (1.0.0)

Un procedimiento adecuado para preparar el lado derecho de los compuestos de Fórmula (1.0.0) donde el grupo Q^2 es un resto bifenilo de Fórmula parcial (1.2.1), y el grupo **Z** es un resto carboxilo de Fórmula parcial (1.1.1), se ilustra en el Esquema de Síntesis (10.0.0) a continuación.

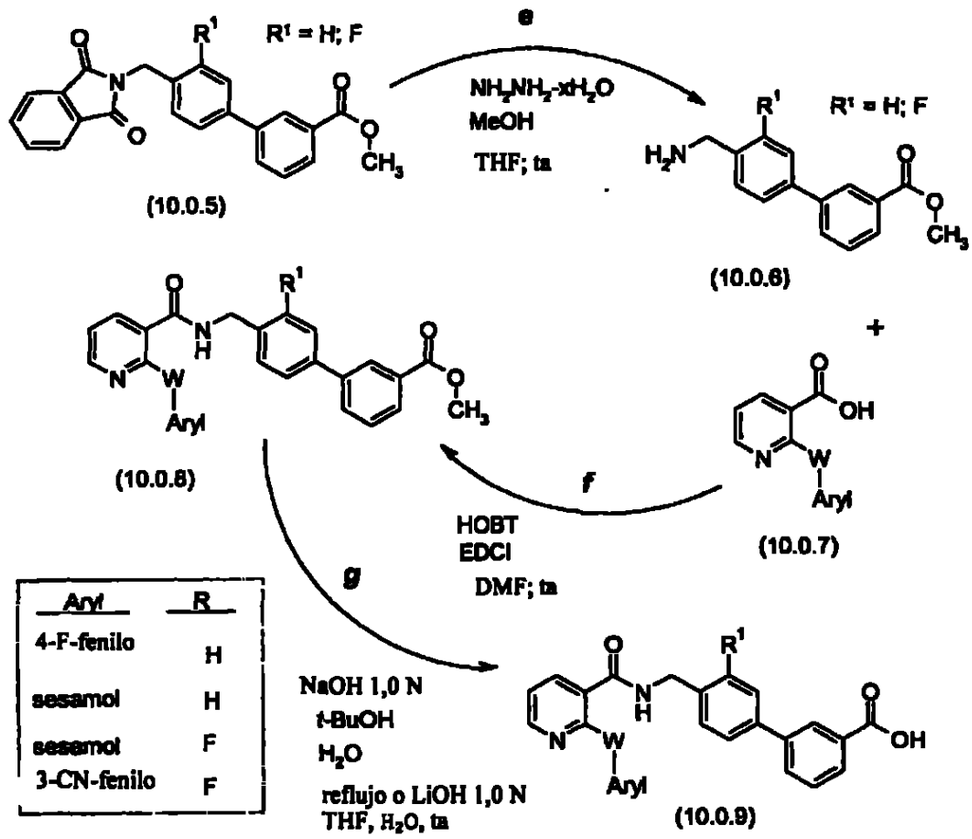
ESQUEMA DE SÍNTESIS (10.0.0)



El lado izquiero de los compuestos de Fórmula (1.0.0) se prepara mediante acoplamiento de amida de un ácido fenoxi-, feniltio-, o fenilsulfonil-nicotínico adecuadamente sustituido al resto de la derecha preparado como se describe anteriormente, después de que el intermedio de la Fórmula intermedia (10.0.5) se convierte a la amina correspondiente. Estas etapas se realizan de acuerdo con el

ESQUEMA DE SÍNTESIS (10.1.0) que se muestra a continuación.

ESQUEMA DE SÍNTESIS (10.1.0)



Una vez que se ha preparado un compuesto de Fórmula (1.0.0) de acuerdo con los ESQUEMAS DE SÍNTESIS (10.0.0) y (10.1.0) descritos anteriormente, pueden prepararse otras realizaciones de los compuestos de Fórmula (1.0.0) mediante reacciones adecuadas con el grupo **Z** cuando es un grupo carboxilo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

7.0 Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos descritos anteriormente de la presente invención pueden utilizarse en forma de ácidos, ésteres, u otras clases químicas de compuestos a los que pertenecen los compuestos descritos. La utilización de esos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos de acuerdo con métodos notorios en la técnica está también dentro del alcance de la presente invención.

Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (1.0.0) se preparan en su mayoría por medios convencionales: Cuando el compuesto de Fórmula (1.0.0) contiene un grupo ácido carboxílico, puede formarse una sal adecuada del mismo haciendo reaccionar el compuesto con una base apropiada para proporcionar la sal de adición de base correspondiente. Los ejemplos de tales bases son hidróxidos de metales alcalinos incluyendo hidróxido potásico, hidróxido sódico, e hidróxido de litio; los hidróxidos de metales alcalino térreos tales como hidróxido de bario e hidróxido cálcico; alcóxidos de metales alcalinos; por ejemplo etanolato potásico y propanolato sódico; y diversas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina, y *N*-metiglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de Fórmula (1.0.0).

Para ciertos compuestos de Fórmula (1.0.0) las sales de adición de ácidos pueden formarse tratando dichos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo halohidratos tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquil- y monoarilsulfonatos tales como etanosulfonato, toluenosulfonato, y bencenosulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato, etc.

En consecuencia, las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (1.0.0) incluyen, pero sin limitación: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, *iso*-butirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato.

Además, las sales básicas de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potásicas, sódicas, y de zinc. Preferidas entre las sales referidas anteriormente están amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio; y las sales de metales alcalino térreos de calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de Fórmula (1.0.0) derivados de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo las naturales, aminas cíclicas, y resinas de intercambio de iones básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, *N,N'*-dibenciletilenodiamina (benzatina), diclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glutamina, glucosalina, histidina,

hidrabamina, *iso*-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina).

Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo C_1-C_4, por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, *iso*-propilo y *terc*-butilo; sulfato de dialquilo (C_1-C_4), por ejemplo sulfatos de dimetilo, dietilo, y diamilo; haluros de alquilo C_{10}-C_{18}, por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo C_1-C_4, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tales sales permiten la preparación tanto de compuestos solubles en agua como solubles en aceite de la presente invención.

Entre las sales farmacéuticas referidas anteriormente las preferidas incluyen, pero sin limitación acetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isotionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato, y trometamina.

Las sales de adición de ácidos de compuestos básicos de Fórmula (1.0.0) se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de forma convencional. La base libre puede generarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de forma convencional. Las formas de base libre difieren algo de sus formas salinas respectivas en ciertas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus formas de base libre respectivas para los fines de la presente invención.

Como se ha indicado, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (1.0.0) se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos, o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio, y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, *N*-metil-D-glucamina, y procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos de la presente invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de forma convencional. El ácido libre puede generarse poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de forma convencional. Las formas de ácido libre difieren algo de sus formas salinas respectivas en ciertas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus formas de ácido libre respectivas para los fines de la presente invención.

Múltiples formas salinas están incluidas en el alcance de la presente invención cuando un compuesto de la presente invención contiene más de un grupo capaz de formar tales sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de formas salinas múltiples típicas incluyen, pero sin limitación bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio, y triclorhidrato.

En vista de lo anterior, puede observarse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" según se usa en el presente documento se pretende que signifique un ingrediente activo que comprende un compuesto de Fórmula (1.0.0) utilizado en forma de una sal del mismo, especialmente cuando dicha forma salina confiere a dicho ingrediente activo propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre de dicho ingrediente activo o alguna otra forma salina

de dicho ingrediente activo utilizada previamente. La forma salina farmacéuticamente aceptable de dicho ingrediente activo puede también inicialmente conferir una propiedad farmacocinética deseable a dicho ingrediente activo que previamente no poseía, y puede incluso afectar positivamente la farmacodinámica de dicho ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo.

Las propiedades farmacocinéticas de dicho ingrediente activo que pueden verse afectadas favorablemente incluyen, por ejemplo, la forma en la que dicho ingrediente activo es transportado a través de las membranas celulares, que a su vez puede afectar de forma directa y positiva la absorción, distribución, biotransformación y excreción de dicho ingrediente activo. Aunque la vía de administración de la composición farmacéutica es importante, y diversos factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar de forma crítica la biodisponibilidad, la solubilidad de dicho ingrediente activo depende habitualmente del carácter de la forma salina en particular del mismo que se utiliza. Además, como apreciarán los expertos en la técnica, una solución acuosa de dicho ingrediente activo proporcionará la absorción más rápida de dicho ingrediente activo en el cuerpo de un paciente en tratamiento, mientras que las soluciones y suspensiones lipídicas, así como las formas farmacéuticas sólidas darán como resultado una absorción menos rápida de dicho ingrediente activo.

La ingestión oral de un ingrediente activo de Fórmula (1.0.0) es la vía de administración más preferida por razones de seguridad, conveniencia, y economía, pero la absorción de tal forma farmacéutica oral puede verse afectada de forma adversa por características físicas tales como la polaridad, emesis provocada por la irritación de la mucosa gastrointestinal, destrucción por enzimas digestivas y pH bajo, absorción o propulsión irregulares en presencia de alimentos u otros fármacos, y metabolismo por enzimas de la mucosa, la flora intestinal, o el hígado. La formulación de dicho

ingrediente activo en formas salinas farmacéuticamente aceptables puede ser efectiva para superar o aliviar uno o más de los problemas referidos anteriormente que se encuentran en la absorción de formas farmacéuticas orales.

Un compuesto de Fórmula (1.0.0) preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento puede separarse de la mezcla de reacción en la que finalmente se produce por cualquier medio ordinario conocido por los expertos en la técnica de preparación de compuestos orgánicos. Una vez se ha separado dicho compuesto puede purificarse mediante procedimientos conocidos. Pueden usarse diversos procedimientos y técnicas como medios de separación y purificación, e incluyen, por ejemplo, destilación; recristalización; cromatografía en columna; cromatografía de intercambio de iones; cromatografía en gel; cromatografía por afinidad; cromatografía preparatoria en capa fina; y extracción mediante disolventes.

7.1 Estereoisómeros

Un compuesto en el alcance de la Fórmula (1.0.0) puede ser tal que los átomos que lo constituyen puedan disponerse en el espacio en dos o más formas diferentes, a pesar de tener conectividades idénticas. Como consecuencia, dicho compuesto existe en forma de estereoisómeros. La isomería *cis-trans* es sólo un tipo de estereoisomería. Cuando los estereoisómeros no son imágenes especulares superponibles el uno del otro, son enantiómeros que tiene quiralidad o sentido, debido a la presencia de uno o más átomos de carbono asimétricos en su estructura constituyente. Los enantiómeros son óptimamente activos y por lo tanto pueden distinguirse porque rotan el plano de luz polarizada en cantidades iguales pero en direcciones opuestas.

Cuando hay dos o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de Fórmula (1.0.0), hay dos configuraciones posibles en cada átomo de carbono. Cuando hay presentes dos átomos de carbono asimétricos, por ejemplo, hay cuatro

estereoisómeros posibles. Además, estos cuatro estereoisómeros posibles pueden disponerse en seis posibles pares de estereoisómeros que son diferentes entre sí. Para que un par de moléculas con más de un carbono asimétrico sean enantiómeros, deben tener configuraciones diferentes en cada carbono asimétrico. Esos pares que no están relacionados como enantiómeros tienen una relación estereoquímica diferente denominada relación diastereoisomérica. Los estereoisómeros que no son enantiómeros se denominan diastereoisómeros, o más comúnmente, diastereómeros.

Todos estos aspectos notorios de la estereoquímica de los compuestos de Fórmula (1.0.0) se contemplan como parte de la presente invención. Por lo tanto, dentro del alcance de la presente invención se incluyen los compuestos de Fórmula (1.0.0) que son estereoisómeros, y cuando estos son enantiómeros, los enantiómeros individuales, mezclas racémicas de dichos enantiómeros, y mezclas artificiales, es decir mezclas fabricadas que contienen proporciones de dichos enantiómeros que son diferentes de las proporciones de dichos enantiómeros hallados en una mezcla racémica. Cuando un compuesto de Fórmula (1.0.0) comprende estereoisómeros que son diastereisómeros, se incluyen en el alcance de dicho compuesto los diastereoisómeros individuales así como las mezclas de dos o más cualesquiera de dichos diastereoisómeros en cualquier proporción de los mismos.

A modo de ilustración, en el caso en que hay un único carbono asimétrico en un compuesto de Fórmula (1.0.0), dando como resultado los enantiómeros (-)(*R*) y (+)(*S*) de los mismos; se incluye en el alcance de dicho compuesto todas las formas salinas, profármacos y metabolitos farmacéuticamente aceptables del mismo que son activas terapéuticamente y de utilidad en el tratamiento o prevención de las enfermedades y afecciones descritas adicionalmente en el presente documento. Cuando un compuesto de Fórmula (1.0.0) existe en forma de enantiómeros (-)(*R*) y (+)(*S*), se incluyen también en

el alcance de dicho compuesto el enantiómero (+)(*S*) sólo, o el enantiómero (-)(*R*) sólo, en el caso en que toda, o sustancialmente toda, o una parte predominante de la actividad terapéutica resida únicamente en uno de dichos enantiómeros, y/o residan efectos secundarios no deseados solamente en uno de dichos enantiómeros. En el caso en que no hay sustancialmente diferencia entre las propiedades biológicas de ambos enantiómeros, se incluyen adicionalmente dentro del alcance de dicho compuesto de Fórmula (1.0.0) el enantiómero (+)(*S*) y el enantiómero (-)(*R*) presentes juntos en forma de mezcla racémica o como mezcla no racémica en cualquier relación de cantidades proporcionales de los mismos.

Por ejemplo, las actividades biológicas particulares y/o propiedades físicas y químicas de un par o conjunto de enantiómeros de un compuesto de Fórmula (1.0.0) cuando tales existan, puede sugerir el uso de dichos enantiómeros en ciertas relaciones para constituir un producto terapéutico final. A modo de ilustración, en el caso en que hay un par de enantiómeros, pueden emplearse en relaciones tales como 90% de (R) - 10% de (S); 80% de (R) - 20% de (S); 70% de (R) - 30% de (S); 60% de (R) - 40% de (S); 50% de (R) - 50% de (S); 40% de (R) - 60% de (S); 30% de (R) - 70% de (S); 20% de (R) - 80% de (S); y 10% de (R) - 90% de (S). Después de evaluar las propiedades de los diversos enantiómeros de un compuesto de Fórmula (1.0.0) cuando tales existan, la cantidad proporcional de uno o más de dichos enantiómeros con ciertas propiedades deseadas que constituirán el producto terapéutico final puede determinarse de manera sencilla.

7.2 Isótopos

Se contemplan adicionalmente como incluidos dentro del alcance de un compuesto de Fórmula (1.0.0) las formas marcadas con isótopos de los mismos. Una forma marcada con isótopos de un compuesto de Fórmula (1.0.0) es idéntica a dicho

compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos de dicho compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico de dicho átomo que habitualmente se halla en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles en el mercado y que pueden incorporarse en un compuesto de Fórmula (1.0.0) de acuerdo con métodos bien establecidos, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro. Por ejemplo ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, y ^{36}Cl, respectivamente. Un compuesto de Fórmula (1.0.0), un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos que contiene uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos se contempla que están dentro del alcance de la presente invención.

Un compuesto de Fórmula (1.0.0) radiomarcado puede usarse de numerosas maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (1.0.0) radiomarcado, por ejemplo uno en el que se ha incorporado un isótopo radioactivo tal como ^{3}H o ^{14}C, será de utilidad en ensayos de distribución tisular del fármaco y/o sustrato. Estos isótopos radiactivos, por ejemplo tritio, ^{3}H, y carbono-14, ^{14}C, son especialmente preferidos por la facilidad de su preparación y detectabilidad eminente. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo, deuterio, ^{2}H, en un compuesto de Fórmula (1.0.0) proporcionará ventajas terapéuticas basadas en la mayor estabilidad metabólica de dicho compuesto marcado con isótopos. La mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en semividas superiores *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, que en la mayor parte de las circunstancias constituirá una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de Fórmula (1.0.0) marcado con isótopos puede prepararse usualmente realizando los métodos descritos en los Esquemas de Síntesis y descripción relacionada, los Ejemplos, y Preparaciones del presente documento,

sustituyendo un reactivo fácilmente disponible no marcado con isótopos por su reactivo correspondiente marcado con isótopos.

Puede también incorporarse deuterio ^{2}H a un compuesto de Fórmula (1.0.0) con el fin de manipular el metabolismo oxidativo de dicho compuesto mediante el efecto de isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio de velocidad de una reacción química que resulta de la sustitución de núcleos isotópicos, que a su vez produce el cambio de los estados de energía fundamentales necesarios para la formación de un enlace covalente subsiguientemente a dicha sustitución isotópica. La sustitución de un isótopo más pesado habitualmente dará como resultado un descenso del estado de la energía energía fundamental para un enlace químico, provocando así una reducción de la velocidad para una etapa de ruptura de enlaces limitantes de la velocidad. Si el evento de ruptura de enlaces sucede en o casi en una zona de tipo silla de montar a lo largo de la coordenada de una reacción con múltiples productos, las relaciones de distribución de productos pueden alterarse de forma sustancial. A modo de ilustración, cuando el deuterio está unido a un átomo de carbono en un sitio no intercambiable, son típicas las diferencias de velocidad de k_M/k_D = 2-7. Esta diferencia de las velocidades, aplicada con éxito a un compuesto de Fórmula (1.0.0) lábil por oxidación, puede afectar dramáticamente el perfil de dicho compuesto *in vivo* y dar como resultado una mejora de las propiedades farmacocinéticas.

Al descubrir y desarrollar los agentes terapéuticos, los expertos en la técnica persiguen optimizar los parámetros farmacocinéticas manteniendo a la vez las propiedades deseables *in vitro*. Es una suposición razonable que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos deficientes padecen la característica de ser lábiles al metabolismo oxidativo. Los ensayos microsómicos hepáticos *in vitro* disponibles hoy en día proporcionan información valiosa sobre el curso de este metabolismo oxidativo, que

a su vez permite el diseño racional de compuestos con deuterio de Fórmula (1.0.0) con estabilidad mejorada a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. De este modo se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de Fórmula (1.0.0), y pueden expresarse cuantitativamente en términos de aumentos de la *in vivo* (t/2) semivida, concentración para el efecto terapéutico máximo (C_{max}), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC), y F; y en términos de disminución del aclaración, dosis y coste de los materiales.

A modo de ilustración de lo anterior, se prepara un compuesto de Fórmula (1.0.0) que tiene múltiples sitios potenciales para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílicos y átomos de hidrógeno en posición relativa α con respecto a un átomo de nitrógeno, en forma de serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno son reemplazadas por átomos de deuterio de forma que algunos, la mayoría o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida proporcionan una determinación expeditiva y exacta de la extensión de la mejora de la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta forma se determina que puede extenderse la semivida del compuesto progenitor en hasta el 100% como resultado de tal sustitución de hidrógeno por deuterio.

La sustitución de hidrógeno por deuterio en un compuesto de Fórmula (1.0.0) puede usarse también para lograr una alteración favorable del perfil metabólico del compuesto progenitor como modo de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, cuando surge un metabolito tóxico a través de una escisión oxidativa de carbono-hidrógeno, C-H, puede esperarse razonablemente que el análogo deuterado disminuya o elimine en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso en el caso de que la oxidación particular no sea una etapa que

determine la velocidad.

Puede encontrarse información adicional sobre el estado de la técnica en lo que respecta a la sustitución de hidrógeno por deuterio por ejemplo en Hanzlik y cols., *J. Org. Chem.* 55 3992-3997, 1990; Reider y cols., *J. Org. Chem.* 52 3326-3334, 1987; Foster, *Adv. Drug Res.* 14 1-40, 1985; Gillette y cols., *Biochemistry* 33(10) 2927-2937, 1994; y Jarman y cols., *Carcinogenesis* 16(4) 683-688, 1993.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

8.0 Aplicaciones terapéuticas y criterios de valoración clínicos

La descripción a continuación concierne las aplicaciones terapéuticas a las que pueden someterse los compuestos de Fórmula (1.0.0), y donde sea de aplicación una explicación de los criterios de valoración clínicos asociados a tales aplicaciones terapéuticas. También se presenta una descripción de diversos ensayos *in vitro* y experimentos en modelos animales, que son capaces de proporcionar datos suficientes para definir y demostrar la utilidad terapéutica de los compuestos de Fórmula (1.0.0).

La utilidad terapéutica de los compuestos de Fórmula (1.0.0) es aplicable a un paciente o sujeto que padece una enfermedad o afección como se ha presentado en el presente documento y por lo tanto necesitado de dicho tratamiento. Los resultados beneficiosos son terapéuticos ya sean administrados a animales o humanos. Según se usa en el presente documento los términos "animal" y "animales" se usan meramente con el fin de destacar los humanos por oposición a otros miembros del reino animal. Los compuestos de Fórmula (1.0.0) tienen aplicación terapéutica en el tratamiento de mamíferos, y en particular de humanos. Están incluidas en el alcance de la presente invención todas las subdivisiones principales de la clase de mamíferos (*Mammalia)* con respecto a ser receptores de tratamiento terapéutico como se describe en el presente documento. Los mamíferos pueden ser desde animales domésticos a seres humanos y

por lo tanto son sujetos probables del tratamiento. Esto es de aplicación especialmente a los grupos de animales mamíferos canino y felino. Se estiman otros mamíferos como animales domesticados y es probable su tratamiento de acuerdo con la presente invención a la vista del impacto económico adverso de no tratar las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento. Esto es de aplicación especialmente a los grupos de mamíferos equino, bovino, porcino y ovino.

Los compuestos de Fórmula (1.0.0) inhiben la isozima PDE4 y por lo tanto tienen un amplio abanico de aplicaciones terapéuticas, como se describe adicionalmente más adelante, debido al papel esencial que representa la familia PDE4 de isozimas en la fisiología de todos los mamíferos. El papel enzimático realizado por las isozimas PDE4 es la hidrólisis intracelular del adenosin 3',5'-monofosfato (AMPc) en los leucocitos pro inflamatorios. AMPc a su vez, es responsable de mediar los efectos de numerosas hormonas en el cuerpo, y como consecuencia, la inhibición de PDE4 representa un papel significativo en una diversidad de procesos fisiológicos. Hay una extensa bibliografía en la técnica que describe los efectos de los inhibidores de PDE sobre diversas respuestas de inflamación celular, que además de la elevación del AMPc, incluyen la inhibición de la producción de superóxidos, desgranulación, quimiotactismo y liberación del factor necrosante tumoral (RNF) en eosinófilos, neutrófilos y monocitos.

La PDE4 se identificó por vez primera en 1985, Nemoz y cols., *Biochem. Pharmacol.* 34 2997-3000, 1985, y los inhibidores de PDE4 rolipram y denbufilina se estudiaron al principio en ensayos clínicos para indicaciones del SNC tales como la depresión. Subsiguientemente, se estableció que PDE4 es la fosfodiesterasa principal en los leucocitos inflamatorios. Los cuatro subtipos de PDE4, es decir, PDE4A, PDE4B, PDE4C, y PDE4D, se distribuyen ampliamente en los tejidos humanos, según se

determina por la presencia de sus ARNm. PDE4D se expresa en el los tejidos del riñón, timo, intestino delgado, y colon, y se expresa intensamente en los tejidos del cerebro, pulmón, músculo esquelético, próstata, y leucocitos de sangre periférica (PBL). Se expresa sólo débilmente en los tejidos del corazón, placenta, hígado, páncreas, bazo, testículo, y ovario. PDE4A y PDE4B se expresan también intensamente en los tejidos del cerebro y músculo esquelético, y sólo de forma débil en tejidos de la placenta, hígado y ovario. PDE4C se expresa intensamente en el tejido de músculo esquelético también, y se expresa también débilmente en tejido de ovario. PDE4C no es detectable habitualmente en la mayoría de los tejidos mencionados anteriormente.

La familia PDE4 de isozimas es la forma predominante de fosfodiesterasas halladas en los tipos celulares implicados en enfermedades inflamatorias crónicas, y entre los tipos celulares derivados de la médula ósea, únicamente las plaquetas no expresan PDE. PDE4 es la principal enzima que metaboliza AMPc en células inmunitarias e inflamatorias, y es una de las dos enzimas principales que metabolizan AMPc en el músculo liso de las vías respiratorias. PDE4 está presente exclusivamente en neutrófilos, eosinófilos, basófilos, y monocitos, mientras que se ha demostrado también actividad de PDE3 y PDE1 en los macrófagos, y actividad de PDE7 en los linfocitos T. Los efectos antiinflamatorios beneficiosos de los inhibidores de PDE han sido demostrados hasta la fecha usando experimentos *in vitro*, que han establecido que tales compuestos inhiben la generación de superóxidos en monocitos, eosinófilos, y neutrófilos humanos; la liberación de mediadores en basófilos, macrófagos, y neutrófilos; y la liberación del TNFα en monocitos y macrófagos. Los inhibidores de PDE inhiben también la liberación de mediadores de las células inflamatorias como los monocitos y macrófagos derivados de monocitos, mastocitos pulmonares, linfocitos T, linfocitos B, macrófagos alveolares, y eosinófilos.

Se han observado también efectos antiinflamatorios beneficiosos *in vivo* hasta ahora, incluyendo la inhibición de filtraciones microvasculares a los pulmones de cobayas sensibilizadas, y la reducción de la hiperreactividad bronquial y eosinofilia en monos cynomolgus tras provocación repetida con antígenos. Se ha demostrado también hasta ahora que los inhibidores de PDE4 suprimen potentemente la liberación de TNF α desde fagocitos mononucleares.

8.1 Asma

Una de las enfermedades respiratorias más importante que puede tratarse con inhibidores de PDE4, especialmente con inhibidores de PDE4D del tipo dentro del alcance de los compuestos de Fórmula (1.0.0) es el asma, un trastorno crónico, cada vez más común que se encuentra en todo el mundo y caracterizado por la obstrucción de las vías respiratorias intermitente reversible, hiperreactividad e inflamación. La causa del asma no ha sido determinada todavía, pero la expresión patológica más común del asma es la inflamación de las vías respiratorias, que puede ser significativa incluso en las vías respiratorias de pacientes con asma leve. Basándose en la biopsia bronquial y estudios de lavado se ha demostrado claramente que el asma implica la infiltración de mastocitos, eosinófilos, y linfocitos T en las vías respiratorias del paciente. El lavado broncoalveolar (BAL) en asmáticos atópicos demuestra la activación de interleucina (IL)-3, IL-4, IL-5 y factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF) que sugiere la presencia de una población de linfocitos T tipo T-cooperador 2 (Th2).

Los compuestos de Fórmula (1.0.0) inhiben PDE4 en los eosinófilos humanos y son por lo tanto de utilidad en el tratamiento de asma atópica y no atópica. El término "atópico" se refiere a una predisposición genética al desarrollo de reacciones de hipersensibilidad (inmediata) tipo I contra antígenos medioambientales comunes. La

manifestación clínica más común es la rinitis alérgica mientras que el asma bronquial, la dermatitis atópica, y la alergia a alimentos se da menos frecuentemente. En consecuencia, la expresión "asma atópica" según se usa en el presente documento es sinónimo de "asma alérgica", es decir, asma bronquial que es una manifestación alérgica en una persona sensibilizada. El término "asma no atópica" según se usa en el presente documento se pretende que se refiera a otro tipo de asmas, especialmente asma idiopática o asma "verdadera" que está provocada por una variedad de factores incluyendo el ejercicio vigoroso, partículas irritantes, estreses psicológicos, etc.

El uso de compuestos de Fórmula (1.0.0) para tratar asma atópica o asma no atópica está establecido y se demuestra mediante los modelos de inhibición de PDE, inhibición de la activación de eosinófilos, y los modelos de infiltración celular descritos a continuación.

Inflamación pulmonar en monos cynomolgus alérgicos

En este procedimiento se evalúa la capacidad de las combinaciones de los agentes terapéuticos de la presente invención de inhibir los incrementos en el contenido celular inflamatorio del fluido del lavado bronquioalveolar inducido por el antígeno *Ascaris* en sujetos monos cynomolgus. Usando un diseño de entrecruzamiento, se tratan 8-10 monos cynomolgus sensibles a *Ascaris* con vehículo o fármaco. En un momento apropiado previo al tratamiento, se anestesia cada mono (quetamina 10 mg/kg + xilazina 1 mg/kg, i.m.) y se intuba con un tubo endotraqueal con manguito. Se realiza un lavado broncoalveolar (BAL) usando un lavado de 15 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) administrada a través de un broncoscopio de fibra óptica pediátrico insertado a través del tubo endotraqueal y acuñado en un bronquio de tercera a quinta generación. Se aspira suavemente el fluido de lavado y se recoge en una jeringuilla. Después de completar el BAL, cada animal se expone durante 2 minutos a una

concentración de aerosol de *Ascaris suum* que dobla la resistencia del sistema respiratorio determinada en experimentos previos. Se devuelve a cada mono a su jaula y 24 horas después se realiza un segundo lavado, usando 15 ml de PBS, en el lado opuesto del pulmón. Una semana después del ensayo inicial, se invierten los monos control y tratados y se repite el experimento. Para determinar la composición porcentual de cada tipo de leucocito, se obtienen dos portas con las muestras de BAL de cada mono centrifugando 2 x 150 µl de fluido de lavado durante 2 minutos a 500 rpm en una centrifugadora Cytospin. Se tiñen los portas con Diff-Quick para el recuento diferencial de células y se identifican las células mediante criterios morfológicos estándar. Se determinan los números de leucocitos totales por militro de fluido BAL diluyendo 20 µl de muestra en 20 ml de Isoton, añadiendo 3 gotas de Zapoglobin para lisar los eritrocitos y leer la muestra usando un contador Coulter. Se hacen comparaciones entre la relación de aumento de eosinófilos de lavado alveolar bronquial, niveles de citoquina o mediador, antes de la provocación con antígeno comparado con 24 horas después de la provocación con antígeno, con y sin tratamiento con fármacos.

En el modelo de ensayo anterior, las combinaciones de agentes terapéuticos de la presente invención exhiben actividad antiinflamatoria en dosificaciones en el intervalo de 0,001 a 0,1 mg/kg *i.v.* o 0,01 a 10,0 mg/kg *p.o.* o 0,001 a 0,1 mg/kg *i.t.*

Otro ensayo de utilidad, basado en el uso de primates es el descrito en Turner y cols., "Characterization of a primate model of asthma using anti-allergy/anti-asthma agents," *Inflammation Research* 45 239-245, 1996.

Actividad antiinflamatoria - La actividad antiinflamatoria de las combinaciones de agentes terapéuticos de la presente invención se demuestra por la inhibición de la activación de eosinófilos medida mediante la producción de LTE4 estimulada mediante perlas de sephadex en sangre humana completa.

Ensayo de sangre entera para determinar LTE4 usando perlas de sephadex como estimulante. Un día antes del ensayo, cubrir tubos de vidrio con silicona con Sigmacote (Sigma, nº de cat SL-2). Antes de extraer la sangre, diluir los compuestos en DMSO 1000X, añadir 1 µl de DMSO o compuesto a cada tubo respectivo, y colocar la gradilla de tubos en un baño de agua a 37ºC. Se extrae la sangre en tubo Vacutainer nº 6480 heparinizado (143 USP unidades de heparina sódica, 10 ml), 10 tubos = 100 ml de sangre. Juntar los tubos de sangre en dos tubos cónicos de 50 ml. Añadir 1 ml de sangre entera a cada tubo con silicona que contiene DMSO o compuesto, agitar con un VORTEX y después incubar a 37ºC durante 15 minutos. Para preparar la suspensión de perlas de Sephadex G-15 (Pharmacia, nº de cat 17-0020-01), añadir 3,3 g de Sephadex G-15, mezclar con 20 ml de PBS en un vaso de precipitados de 100 ml después mezclar con una barra de agitación magnética. Después de 15 minutos, añadir 100 µl de perlas de Sephadex G-15 a cada tubo excepto los tubos de Sephadex que darán el valor de la línea base de la liberación de LTE4. Agitar en un vórtice e incubar durante 90 minutos a 37ºC. Después de 90 minutos de incubación, añadir 20 µl de EDTA al 15%, agitar en una VORTEX y centrifugar durante 5 minutos a 1000 rpm. Después eliminar y reservar la muestra de plasma para analizar. Los niveles de LTE4 se determinan con el kit Cysteinyl-LT ELISA de Cayman (nº de cat. 520501). El porcentaje de inhibición se calcula como 100 X 1 - (concentración de LTE4 en la muestra tratada con fármaco dividido entre la concentración de LTE4 en las muestras control no tratadas con fármaco).

Los compuestos de Fórmula (1.0.0) son activos en el procedimiento de ensayo anterior en concentraciones en el intervalo de 0,0001 µM a 20,0 µM, siendo las realizaciones preferidas activas en concentraciones en el intervalo de 0,5 nM a 1000 nM.

A partir de lo anterior puede observarse que los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias u otras afecciones que implican la obstrucción de las vías aéreas. En particular son de utilidad para el tratamiento del asma bronquial.

En vista de su actividad antiinflamatoria, su influencia sobre la hiperreactividad de las vías respiratorias y su perfil en relación a la inhibición de la isoenzima PDE, en particular como inhibidores selectivos de PDE4, los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad en el tratamiento, en particular el tratamiento profiláctico, de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias. Así, mediante la administración continuada y regular durante periodos de tiempo prolongados, los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad para proporcionar protección avanzada contra la recurrencia de broncoconstricción u otro ataque sintomático como consecuencia de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias. Los compuestos de Fórmula (1.0.0) son también de utilidad para el control, mejora o inversión del estado basal de tales enfermedades.

Con respecto a su actividad broncodilatadora los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad como broncodilatadores, por ejemplo en el tratamiento de la broncoconstricción crónica o aguda, y para el tratamiento sintomático de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias.

Las palabras "tratamiento" y "tratando" según se usan en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones en relación a las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias debe entenderse, en consecuencia, como que engloban tanto los modos profiláctico como sintomático de terapia.

En vista de la descripción anterior, puede observarse que la presente invención se refiere también a un procedimiento para el tratamiento de la hiperreactividad de las

vías respiratorias en los mamíferos; a un procedimiento para efectuar la broncodilatación en los mamíferos; y en particular, a un procedimiento para tratar enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, especialmente el asma, en un sujeto mamífero que lo necesite, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto mamífero de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (1.0.0).

Las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias a las que es de aplicación la presente invención incluyen asma; neumoconiosis; neumonía eosinófila crónica; enfermedad obstructiva crónica pulmonar ode la vías respiratorias crónica (COAP o COPD); y síndrome disneico agudo del adulto (ARDS), así como la exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente con otras terapias con fármacos, por ejemplo, aspirina o terapia con β-agonistas.

Los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad en el tratamiento del asma de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; incluyendo asma intrínseca atribuida a alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca provocada por algún factor medioambiental, y asma idiopática por causas desconocidas o no aparentes. Los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad en el tratamiento de asma alérgica (atópica/bronquial/mediada por Ig-E); y son de utilidad también en el tratamiento de asma no atópica, incluyendo por ejemplo asma bronquítica, asma enfisematosa, inducida por el ejercicio, y ocupacional; asma infecciosa como secuela de infecciones microbiales, especialmente bacterianas, fúngicas, protozóicas, o virales; y otras asmas no alérgicas, por ejemplo asma incipiente (síndrome de sibilancias en el niño).

Los compuestos de Fórmula (1.0.0) son adicionalmente de utilidad en el tratamiento de neumoconiosis de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; incluyendo por ejemplo aluminosis (enfermedad de los trabajadores de la bauxita); antracosis (asma

de los mineros); asbestosis (asma de los montadores de calderas); calicosis (enfermedad del sílex); ptilosis provocada por la inhalación del polvo de las plumas de avestruz; siderosis provocada por la inhalación de partículas de hierro; silicosis (enfermedad de los amoladores); bisinosis (asma del polvo del algodón); y neumoconiosis del talco.

8.2 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)

Los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad adicionalmente para el tratamiento de COPD o COAD incluyendo bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada a ellas. La COPD se caracteriza por la obstrucción irreversible progresiva de las vías respiratorias. La bronquitis crónica está asociada a la hiperplasia e hipertrofia de las glándulas que segregan moco de la submucosa en las vías respiratorias cartilaginosas mayores. La hiperplasia de las células caliciformes, la infiltración de células inflamatorias a la mucosa y submucosa, edema, fibrosis, tapones de moco y músculo liso aumentado se encuentran todos en los bronquiolos terminales y respiratorios. Se sabe que las vías respiratorias menores son el sitio principal de obstrucción de las vías respiratorias. El enfisema se caracteriza por la destrucción de la pared alveolar y pérdida de la elasticidad pulmonar. También se han identificado numerosos factores de riesgo como relacionados a la incidencia de COPD. Está bien establecida la relación entre fumar tabaco y COPD. Otros factores de riesgo incluyen la exposición al polvo del carbón y diversos factores genéticos. Véase Sandford y cols., "Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease", *Eur. Respir. J.* 10 1380-1391, 1997. La incidencia de COPD está aumentando y representa una carga económica pesada para las poblaciones de naciones industrializadas. La COPD en sí misma se presenta clínicamente con un amplio abanico de variación desde la bronquitis crónica simple sin incapacitación hasta pacientes con un estado gravemente incapacitado con fallo respiratorio crónico.

La COPD se caracteriza por la inflamación de las vías respiratorias, como es el caso del asma, pero las células inflamatorias que se han encontrado en el fluido de lavado broncoalveolar y el esputo de los pacientes son neutrófilos en lugar de eosinófilos. También se encuentran niveles elevados de mediadores de la inflamación en los pacientes con COPD, incluyendo IL-8, LTB_4, y TNF-α, y el epitelio superficial y subepitelio de los bronquios de tales pacientes se ha visto que están infiltrados con linfocitos T y macrófagos. El alivio sintomático de los pacientes con COPD puede proporcionarse mediante el uso de broncodilatadores β-agonistas y anticolinérgicos, pero no se altera el progreso de la enfermedad. La COPD se ha tratado usando teofilina, pero sin mucho éxito, aunque reduce el recuento de neutrófilos en el esputo de pacientes con COPD. También han fracasado los esteroides como esperanza de agentes de tratamiento de la COPD satisfactorios.

En consecuencia, el uso de los compuestos de Fórmula (1.0.0) para tratar COPD y sus enfermedades de obstrucción de las vías respiratorias relacionadas e incluidas, representan un avance significativo en la técnica. La presente invención no se limita a ningún modo de acción particular o ninguna hipótesis en lo que se refiere a la forma en la que se han conseguido los objetivos terapéuticos deseados mediante el uso de los compuestos de Fórmula (1.0.0). Sin embargo, se reconoce en la técnica que PDE4 es la PDE predominante en los neutrófilos y macrófagos; Cheng y cols., "Synthesis and *in vitro* profile of a novel series of catechol benzimidazoles. The discovery of potent, selective phosphodiesterase Type IV inhibitors with greatly attenuated affinity for the [3H]rolipram binding site," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5 1969-1972, 1995; Wright y cols., "Differential inhibition of human neutrophil functions: role of cyclic AMP-specific, cyclic GMP-insensitive phosphodiesterase," *Biochem. Pharmacol.* 40 699-707, 1990; Schudt y cols., "Influence of selective phosphodiesterase inhibitors of human

neutrophil functions and levels of cAMP and Cai," *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 344 682-690, 1991; y Tenor y cols., "Cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzyme activities in human alveolar macrophages," *Clin. Exp. Allergy* 25 625-633, 1995.

Para proporcionar un mejor entendimiento de la presente invención, se infiere aquí que los compuestos de Fórmula (1.0.0) inhiben las PDE4 en los neutrófilos, dando como resultado un quimiotactismo, activación, adherencia, y desgranulación reducidos; Schudt y cols., referencia anterior; Nelson y cols., "Effect of selective phosphodiesterase inhibitors on the polymorphonuclear leukocyte respiratory Burst," *J. Allergy Clin. Immunol.* 86 801-808, 1990; y Bloeman y cols., "Increased cAMP levels in stimulated neutrophils inhibit their adhesion to human bronchial epithelial cells," *Am. J. Physiol.* 272 L580-587, 1997.

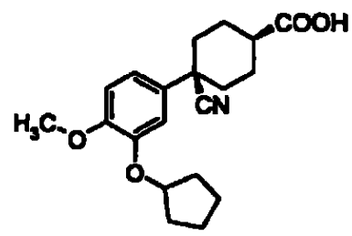
Se infiere también que los compuestos de Fórmula (1.0.0) reducen la producción de aniones de superóxido mediadas por las PDE4 en los neutrófilos de la sangre periférica, y que regulan la síntesis de leucotrienos mediada por las PDE4, Wright y cols., referencia anterior; Schudt y cols., referencia anterior; Bloeman y cols., referencia anterior; Al Essa, y cols., "Heterogeneity of circulating and exudated polymorphonuclear leukocytes in superoxide-generating response to cyclic AMP and cyclic AMP-elevating agents: investigation of the underlying mechanism," *Biochem. Pharmacol.* 49 315-322, 1995; Ottonello y cols., "Cyclic AMP-elevating agents down regulate the oxidative burst induced by granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in adherent neutrophils," *Clin. Exp. Immunol.* 101 502-506, 1995; y Ottonello y cols., "Tumor necrosis factor alpha-induced oxidative burst in neutrophils adherent to fibronectin: effects of cyclic AMP-elevating agents," *Br. J. Haematol.* 91 566-570, 1995.

Se infiere además que los compuestos de Fórmula (1.0.0) inhiben la expresión de CD11b/CD18; Berends y cols., "Inhibition of PAF-induced expression of CD11b and shedding of L-selectin on human neutrophils and eosinophils by the type-IV selective PDE inhibitor, rolipram," *Eur. Respir. J.* 10 1000-1007, 1997; y Derian y cols., "Inhibition of chemotactic peptide-induced neutrophil adhesion to vascular endothelium by cAMP modulators," *J. Immunol.* 154 308-317, 1995.

Se infiere además que los compuestos de Fórmula (1.0.0) inhiben las PDE de los macrófagos alveolares, reduciendo así la liberación de factores quimiotácticos y TNF-α; y que los compuestos de Fórmula (1.0.0) aumentan la síntesis y facilitan la liberación de los monocitos de la citoquina antiinflamatoria IL-10, que a su vez es capaz de disminuir la generación de TNF-α, IL-1β, y GM-CSF mediante células mononucleares del fluido sinovial, aumentando así el perfil antiinflamatorio global de los inhibidores de PDE4 de Fórmula (1.0.0); Schudt y cols., "PDE isoenzymes as targets for anti-asthma drugs," *Eur. Respir. J.* 8 1179-1183, 1995; y Kambayashi y cols., "Cyclic nucleotide phosphodiesterase Type IV participates in the regulation of IL-10 and the subsequent inhibition of TNF-alpha and IL-6 release by endotoxin-stimulated macrophages,"*J. Immunol.* 155 4909-4916, 1995.

La aplicación de inhibidores de PDE4 al tratamiento de COPD en pacientes humanos ha sido demostrada en ensayos clínicos. Se ha demostrado que el tratamiento con SB-207.499, representado por la Fórmula (0.1.9) anterior, con una dosis de 15 mg dos veces al día durante seis semanas da como resultado aumentos de FEV_1 y capacidad vital máxima (FVC); Brown, M.W. "SB-207499", *Anti-inflamm. Immunomodulatory Invest. Drugs* 1 39-47, 1999. La eficacia clínica de SB-207.499 se ha demostrado también en un ensayo de cuatro semanas que ha proporcionado evidencia de FEV_1 mejorado; y en un estudio de seis semanas en pacientes con COPD que recibían 15 mg

dos veces al día que ha proporcionado también pruebas de FEV_1 mejorado; Brown, referencia anterior. El SB-207.499 ha sido descrito adicionalmente anteriormente y se representa mediante la Fórmula (0.1.9):



SB-207,499 (0.1.9)

8.3 Bronquitis y bronquiectasia

De acuerdo con las diversas y particulares actividades de inhibición descritas anteriormente poseídas por los compuestos de Fórmula (1.0.0), son de utilidad en el tratamiento de bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda que tiene un curso corto pero intenso y que es provocada por la exposición al frío, inhalación de sustancias irritantes, una infección aguda; bronquitis laringotraqueal aguda que es una forma de obstrucción laríngea no diftérica; bronquitis araquidónica que está provocada por la presencia de un cacahuete en un bronquio; bronquitis catarral que es una forma de bronquitis aguda con una secreción mucopurulenta profusa; bronquitis crónica que es una forma de bronquitis de larga continuidad con una tendencia más o menos marcada a la recurrencia tras etapas de quiescencia, debido a ataques repetidos de bronquitis aguda o enfermedades crónicas generales, caracterizadas por ataques de tos, expectoración escasa o profusa, y por cambios secundarios del tejido pulmonar; bronquitis diftérica caracterizada por toses violentas y paroxismos de disnea; bronquitis seca caracterizada por una escasa secreción

de esputo al toser; bronquitis asmática infecciosa que es un síndrome marcado por el desarrollo de síntomas de broncoespamo después de infecciones del tubo respiratorio en personas con asma; bronquitis productiva que es bronquitis asociada a una tos productiva; bronquitis por estafilococos o estreptococos que están provocadas por estafilococos o estreptococos; y bronquitis vestibular en la que la inflamación se extiende a los alvéolos, que son a veces visibles bajo la pleura como granulaciones amarillo-blanquecinas como semillas de mijo.

La bronquiectasia es una dilatación crónica de los bronquios marcada por una aliento fétido y tos paroxística con la expectoración de materia mucopurulenta. Puede afectar al tubo de modo uniforme, en cuyo caso se denomina bronquiectasia cilíndrica, o puede tener lugar en cavidades irregulares, en cuyo caso se denomina bronquiectasia saculada. Cuando los tubos bronquiales dilatados tienen engrosamientos bulbosos terminales, se usa el término bronquiectasia fusiforme. En aquellos casos en los que el estado de dilatación se extiende a los bronquiolos, se denomina bronquiectasia capilar. Si la dilatación de los bronquios es de forma esférica, la afección se denomina bronquiectasia quística. La bronquiectasia seca se da cuando la infección implicada es episódica y puede acompañarse de hemoptisis, expectoración de sangre o esputo manchado de sangre. Durante los periodos quiescentes de bronquiectasia seca, la tos que tiene lugar no es productiva. La bronquiectasia folicular es un tipo de bronquiectasia en la que el tejido linfoide de las regiones afectadas crece mucho, y mediante la proyección al lumen bronquial puede distorsionar gravemente y obstruir parcialmente el bronquio. En consecuencia, los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad en el tratamiento beneficioso de los diversos tipos descritos anteriormente de bronquiectasia como resultado directo de su inhibición de las isozimas PDE4.

La utilidad de los compuestos de Fórmula (1.0.0) como agentes

broncodilatadores o broncoespasmolíticos para tratar el asma bronquial, la bronquitis crónica y enfermedades y trastornos relacionados descritos en el presente documento, puede demostrarse a través del uso de numerosos modelos animales *in vivo* diferentes conocidos en la técnica, incluyendo los descritos en los párrafos siguientes.

Actividad broncoespasmolítica *in vitro* - En el siguiente método de ensayo se demuestra la capacidad de los compuestos de Fórmula (1.0.0) de provocar la relajación del músculo liso traqueal en cobayas. Se sacrifican las cobayas (350-500 g) con pentotal sódico (100 mg/kg i.p.). Se disecciona la tráquea y se corta una sección de 2-3 cm de longitud. Se secciona transversalmente la tráquea en las placas de cartílago alternas para dar anillos de tejido de 3-5 mm de grosor. Se eliminan los discos proximal y distal. Se montan los anillos individuales verticalmente sobre soportes de acero inoxidable, uno de los cuales se fija en la base de un baño de órganos, mientras que el otro se conecta a un transductor isométrico. Los anillos se bañan en solución de Krebs (composición μM: $NaHCO_3$ 25; NaCl 113; KCl 4,7; $MgSO_4 \cdot 7\ H_2O$ 1,2; KH_2PO_4 1,2; $CaCl_2$ 2,5; glucosa 11,7) a 37°C y se gasifica con O_2/CO_2 (95:5; v/v). Se preparan los anillos de esta forma, se cargan previamente con 1 g, se genera tono espontáneo y, después de un periodo de equilibrado (45-60 m), se relajan de forma consistente al añadir fármacos espasmolíticos. Para verificar la actividad espasmolítica, se disuelven los compuestos de Fórmula (1.0.0) en solución salina fisiológica y se añaden en cantidades crecientes al baño de órganos en intervalos de 5 m para dar una curva de efecto en función de la concentración acumulada.

En el modelo de ensayo anterior, los compuestos de Fórmula (1.0.0) producen una relajación relacionada con la concentración de las preparaciones de anillos traqueales de cobaya en concentraciones en el intervalo de 0,001 a 1,0 μM.

La actividad antiinflamatoria de las combinaciones de agentes terapéuticos de la

presente invención se demuestra por la inhibición de la producción de TNF α en sangre humana completa estimulada con lipopolisacárido (LPS). Se analizan los compuestos en presencia de agonistas beta (10 ng/ml) e Indometacina (1 μM). Se preparan 250 ml de tampón de ensayo HEPES 200 mM en RPMI 1640 filtrado. Lo siguiente se realiza a temperatura ambiente en el banco. Se prepara un cóctel de "IP" en un tubo de polipropileno de 50 ml añadiendo 0,4 ml de Indometacina (solución madre 4 mM) y 0,4 ml de agonista beta (solución madre 0,04 mg/ml) para un volumen final de 40 ml con tampón de ensayo. Se preparan los compuestos a partir de patrones en polvo madre en DMSO para dar soluciones a 200 o 60 mM. Se hacen diluciones en serie semilogarítmicas de ocho puntos en viales de cristal o microtubos. Se añade 0,01 ml de cada dilución de compuesto a los tubos de polipropileno de 5 ml donde se añade 0,490 ml de tampón de ensayo y 0,50 ml de cóctel de "IP" para un v.f. de 1,0 ml. (Concentración final (C.f.) de compuesto de ensayo 100-0,1 μM). Se prepara la solución de LPS de tal forma que se añade 0,08 ml de LPS (solución madre de 1 mg/ml) a 40 ml de tampón de ensayo para una c.f. de 2 μg/ml. 6. Se prepara una solución de DMSO al 2% añadiendo 200 μl de DMSO a 9,8 ml de tampón de ensayo. Se añaden 10 ml de cóctel IP a la solución de DMSO al 2%. Este cóctel se usa para los pocillos de control de tal forma que la c.f. de ensayo de Indometacina es 1 μM y la c.f. de agonista beta es de 10 ng/ml. Lo siguiente se realizan bajo la campana de cultivo tisular. Se añade 0,0125 ml de compuesto diluido al pocillo apropiado en placas Costar de 96 pocillos estériles de fondo en U nº 3790. Se añade 0,0125 ml de LPS a todos los pocillos (c.f. 0,1 μg/ml) excepto a los pocillos de control negativo. Se introduce sangre completa humana extraída recientemente (~22 ml por placa de 96 pocillos) habitualmente cuatro recipientes de tapa verde por donante en tubos de heparina estériles mantenidos a 37ºC. Se añaden 0,225 ml de sangre entera a las placas. Se cubre, se incuba a 37ºC, y se

mueve suavemente durante cuatro horas. Se centrifugan las placas a 2000 rpm durante 10 minutos. Se preparan los patrones de ELISA. Se retiran 100 µl de suero en una placa de fondo plano. Se diluye hasta una relación 1:20 eliminando 15 µl y añadiendo 285 µl de diluyente RD6. Se congela a -20°C. Para analizar se descongela y se añaden 200 µl a un R & D Systems TNFα ELISA. Se procesan las placas de acuerdo con el protocolo de R & D Systems. Se lee la placa a 450 nm usando SoftMax Pro. Se analizan e interpretan con el programa Java Fitter para determinar los valores de CI_{50}. Se representa una curva de respuesta en función de la dosis de los datos expresados como porcentaje del control. Se generan un mínimo de seis puntos triplicados para cada compuesto. Se calculan los valores de CI_{50} usando el programa de ajuste de curvas Java Fitter bajo el parámetro de "IC50 fix both".

En el modelo de ensayo anterior, las combinaciones de agentes terapéuticos de la presente invención producen una inhibición relacionada con la concentración de la producción de TNFα en concentraciones en el intervalo de 0,001 a 1,0 µM.

8.4 Rinitis alérgica y de otros tipos; Sinusitis

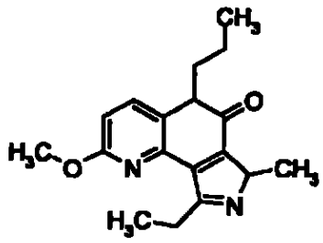
La rinitis alérgica se caracteriza por obstrucción nasal, picor, rinorrea acuosa, estornudos y anosmia ocasional. La rinitis alérgica se divide en dos categorías de enfermedad, estacional y perenne, en la que la primera se atribuye al polen o esporas de moho exterior, mientras que la última se atribuye a los alérgenos comunes tales como los ácaros del polvo de casa, caspa animal, y esporas de los mohos. La rinitis alérgica generalmente muestra una respuesta temprana y una respuesta tardía. La respuesta temprana se asocia a la desgranulación de los mastocitos, mientras que la respuesta tardía se caracteriza por la infiltración de eosinófilos, basófilos, monocitos, y linfocitos T. Estas células liberan también una variedad de mediadores de la inflamación, todos los cuales pueden contribuir a la inflamación que se exhibe en la respuesta tardía.

Una forma particularmente prevalente de rinitis alérgica estacional es la fiebre del heno, que viene marcada por conjuntivitis aguda con lagrimeo y picor, hinchazón de la mucosa nasal, mucosidad nasal, ataques repentinos de estornudos, y a menudo con síntomas asmáticos. Los compuestos de Fórmula (1.0.0) son especialmente útiles en el tratamiento beneficioso de la fiebre del heno.

Otros tipos de rinitis en los que pueden usarse los compuestos de Fórmula (1.0.0) como agentes terapéuticos incluyen rinitis catarral aguda que es un resfriado de cabeza que incluye congestión aguda de la membrana mucosa de la nariz, marcada por sequedad y seguida de secreción de mucosa aumentada de la membrana, respiración impedida a través de la nariz, y algo de dolor; rinitis atrófica que es una forma crónica marcada por la destrucción de la membrana mucosa y las glándulas; rinitis purulenta que es rinitis crónica con la formación de pus; y rinitis vasomotora que es una rinitis no alérgica en la que los cambios transitorios del tono vascular y permeabilidad con los mismos síntomas de la rinitis alérgica son provocados por estímulos tales como enfriamiento leve, fatiga, ira, y ansiedad.

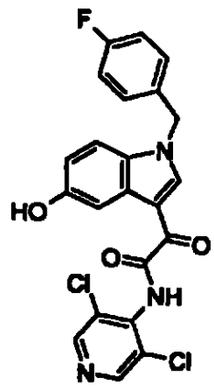
Existe una conexión reconocida entre la rinitis alérgica y el asma. La rinitis alérgica es un acompañamiento frecuente del asma, y se ha demostrado que el tratamiento de la rinitis alérgica mejora el asma. Se han usado también datos epidemiológicos para demostrar una relación entre la rinitis grave y el asma más grave. Por ejemplo, se ha demostrado que el compuesto D-22888, en desarrollo preclínico para el tratamiento de la rinitis alérgica, exhibe un fuerte efecto antialérgico e inhibe la rinorrea en el cerdo expuesto a antígenos. Véase, Marx y 30 cols. "D-22888 - a new PDE4 inhibitor for the treatment of allergic rhinitis and other allergic disorders," *J. Allergy Clin. Immunol.* 99 S444, 1997. Se ha demostrado que otro compuesto experimental, AWD-12.281, es activo en un modelo en rata de rinitis alérgica. Véase

Poppe y cols. "Effect of AWD-12.281, a new selective PDE-4 inhibitor, loteprednol and beclomethasone in models of allergic rhinitis and airway inflammation in brown norway-rats," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* A95, 1999. Los compuestos D-22888 y AWD-12.281 ya han sido descritos antes y se representan con la Fórmulas (0.0.28) y (0.0.34), respectivamente.



D-22888

(0.0.28)



Loteprednol (AWD - 12,281)

(0.0.34)

La sinusitis está relacionada a la rinitis en términos de proximidad anatómica así como por una etiología y patogénesis compartida en algunos casos. La sinusitis es la inflamación de un seno nasal y esta afección puede ser purulenta o no purulenta, así como aguda o crónica. Dependiendo del seno nasal donde se localiza la inflamación, la afección se conoce como sinusitis etmoidal, frontal, maxilar, o esfenoidal. El seno etmoidal es un tipo de seno paranasal, localizado en el hueso etmoides. El seno frontal es uno de los senos pareados paranasales, localizados en el hueso frontal. El seno maxilar es uno de los senos pareados paranasales localizados en el cuerpo del maxilar. En consecuencia, los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad en el tratamiento beneficioso de la sinusitis aguda o crónica, pero especialmente de la sinusitis crónica.

8.5 Artritis reumatoide, osteoartritis, dolor, fiebre, y gota

La artritis se define como inflamación de las articulaciones, y la artritis reumatoide es una enfermedad sistémica crónica primordialmente de las articulaciones, habitualmente poliarticular, marcada por cambios inflamatorios en las membranas sinoviales y estructuras articulares, y por atrofia muscular y rarefacción de los huesos. Las etapas tardías de la artritis reumatoide están marcadas por anquilosis y deformidad. La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmunitaria que provoca parálisis de etiología desconocida que afecta a más del 1% de la población.

Según se usa en el presente documento, el término "artritis reumatoide" se pretende que incluya dentro de su alcance cuando sea aplicable formas relacionadas y asociadas de artritis notorias en la técnica, ya que éstas pueden tratarse también con los compuestos de Fórmula (1.0.0). En consecuencia, el término "artritis reumatoide" incluye artritis aguda, que es artritis marcada por dolor, calor, enrojecimiento, e hinchazón debidos a la inflamación, infección o traumatismo; artritis gotosa aguda, que es artritis aguda asociada a la gota; artritis inflamatoria crónica, que es la inflamación de las articulaciones en trastornos crónicos tales como artritis reumatoide; artritis degenerativa, que es osteoartritis; artritis infecciosa, que es artritis provocada por bacterias, rickettsia, micoplasmas, virus, hongos, o parásitos; artritis de Lyme, que es artritis de las articulaciones largas asociada a la enfermedad de Lyme 20; artritis proliferativa, que es inflamación de las articulaciones con proliferación del sinovio, observada en la artritis reumatoide; artritis soriásica, que es un síndrome en el que la soriasis aparece asociada a artritis inflamatoria; y artritis vertebral, que es una inflamación que implica a los discos intervertebrales.

Las tres características patológicas principales de la artritis reumatoide que son responsables de la destrucción progresiva de la articulación son la inflamación, las

respuestas celulares y humorales anormales, y la hiperplasia sinovial. La patología celular particular de la artritis reumatoide incluye la presencia de linfocitos T y monocitos. Los linfocitos T, que son predominantemente linfocitos T con memoria, constituyen hasta el 50% de las células recuperadas del tejido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide; y de los monocitos encontrados en el mismo tejido, del 30-50% son células presentadoras de antígeno, lo que es indicativo del carácter autoinmunitario de la enfermedad. Las citoquinas proinflamatorias, por ejemplo IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, y TNF- α, son los contribuyentes principales a las lesiones, inflamación, hiperplasia, del tejido articular, formación de cataratas y resorción ósea. Véase Firestein, G.S. y Zvaifier, W.J., "How important are T-cells in chronic rheumatoid synovitis?" *Arth. Rheum.* 33 768-773, 1990. Esto ha sido demostrado, por ejemplo, por el hecho de que los anticuerpos monoclonales (mab) contra TNF-α han demostrado ser una esperanza en los ensayos clínicos de artritis reumatoide (AR); Maini y cols. "Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α blockade in rheumatoid arthritis (RA)," *Clin. Exp. Immunol.* 101 207-212, 1995.

Los inhibidores de PDE4 de Fórmula (1.0.0) son de utilidad en el tratamiento de artritis reumatoide como resultado de su capacidad de suprimir la actividad de una diversidad de células inflamatorias, incluyendo basófilos, eosinófilos, y mastocitos. Estas actividades inhibidoras de los compuestos de fórmula (1.0.0) han sido ya descritas anteriormente, al igual que su amplio espectro de acción antiinflamatoria *in vitro* mediante la liberación de especies reactivas de oxígeno, prostaglandinas, y citoquinas inflamatorias, por ejemplo IL-5, IFN-γ, y TNF-α. Véase adicionalmente Cohan y cols., "*In vitro* pharmacology of the novel phosphodiesterase Type IV inhibitor, CP-80.633", *J. Pharm. Exp. Ther.* 278, 1356-1361, 1996; y Barnette y cols., "SB207499 (Ariflo), a potent and selective second generation phosphodiesterase 4 inhibitor: *in vitro* anti-

inflammatory actions," *J. Pharm. Exp. Ther.* 284, 420-426, 1998. Los inhibidores de PDE4 de Fórmula (1.0.0) son también de utilidad en el tratamiento de artritis reumatoide como resultando de su efectividad en la inhibición de la proliferación de linfocitos T mediada por numerosos agentes diferentes, incluyendo antígenos tales como los ácaros del polvo de casa, que ha sido demostrada en la técnica; Barnette y cols., referencia anterior. La capacidad de los compuestos de fórmula (1.0.0) de facilitar la liberación de citoquina IL-10 a partir de los monocitos, que es a su vez capaz de disminuir la generación de TNF-α, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, y GM-CSF por los mononucleocitos del fluido sinovial, aumenta adicionalmente el perfil antiinflamatorio global de los inhibidores de PDE4 de Fórmula (1.0.0); Kambayashi y cols, referencia anterior. Adicionalmente, la capacidad de los compuestos de fórmula (1.0.0) de inhibir la liberación de TNF-α por los monocitos estimulados puede correlacionarse con modelos animales de inflamación en los que puede demostrarse que los efectos antiinflamatorios corresponden a la supresión de la acumulación de TNF-α. Un modelo animal así implica la inhibición de la liberación de TNF-α inducida por LPS en ratones mediante la administración oral de un inhibidor de PDE4; Cheng y cols., "The phosphodiesterase Type 4 (PDE4) inhibitor CP-80.633 elevates cyclic AMP levels and decreases TNF-α production in mice: effect of adrenalectomy," *J. Pharm. Exp. Ther.* 280 621-626, 1997. Otro modelo animal así implica la inhibición de edema en la pata de rata, inducida por carragenina, mediante la administración oral de rolipram; Singh y cols, "Synovial fluid levels of tumor necrosis factor a in the inflamed rat knee: Modulation by dexamethasone and inhibitors of matrix metalloproteinases and phosphodiesterases," *Inflamm. Res* 46 (Supl. 2) S153-S154, 1997.

La gota se refiere a un grupo de trastornos del metabolismo de la purina, y la gota completamente desarrollada se manifiesta mediante diversas combinaciones de

hiperuricemia, artritis inflamatoria aguda recurrente característica inducida por los cristales de monohidrato de urato monosódico, depósitos tofáceos de dichos cristales en y alrededor de las articulaciones de las extremidades, que pueden llevar a la destrucción de las articulaciones e incapacitación grave, y urolitiasis de ácido úrico. La gota reumática es otro nombre de la artritis reumatoide. La gota tofácea es gota en la que hay depósitos de tofo o calcáreos de urato sódico. Algunos agentes terapéuticos son de utilidad en el tratamiento tanto de gota como la inflamación que la acompaña, por ejemplo, fenilbutazona y colchicina; mientras que otros agentes terapéuticos poseen únicamente propiedades uricosúricas, por ejemplo sulfinpirazona y benzbromarona.

La fiebre o pirexia, pueden ser resultado de una cualquiera de un gran número de factores diferentes, pero con respecto a la presente invención tal fiebre es la manifestada en la fiebre faringoconjuntival o la fiebre reumática, o la que se manifiesta durante la inflamación. Concomitante a la inflamación es el dolor, especialmente el experimentado en las articulaciones y tejido conectivo de aquellos que sufren la artritis reumatoide y gota.

En consecuencia, los compuestos inhibidores de PDE4 de Fórmula (1.0.0) proporcionan resultados beneficiosos en el tratamiento de la gota, y fiebre y dolor asociados a la inflamación.

Se han usado también modelos animales de la artritis reumatoide en la técnica con el fin de demostrar la correlación entre la modulación *in vivo* de TNF-α mediante inhibidores de PDE4 y su utilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide. Se ha demostrado en la técnica la actividad de rolipram en modelos animales de inflamación aguda tales como el modelo de artritis adyuvante en el ratón; Sekut y cols., "anti-inflammatory activity of phosphodiesterase (PDE) IV inhibitors in acute and chronic models of inflammation," *Olin Exp. Immunol.* 100(1) 126-132, 1995. La capacidad del

rolipram de reducir la gravedad de la enfermedad en el modelo de artritis inducida por colágeno II (CIA) después de la inyección sc. o ip. ha sido demostrada en la técnica; Nyman y cols., "Amelioration of collagen II induced artritis in rats by Type IV phosphodiesterase inhibitor rolipram," *Olin. Exp. Immunol.* 108 415-419, 1997. En este estudio el régimen de dosificación de rolipram era de 2 mg/kg dos veces al día durante cinco días antes del inicio de la artritis, y retrasó significativamente la aparición de síntomas artríticos. Después del cese del tratamiento los animales de ensayo desarrollaron artritis y alcanzaron la misma puntuación máxima de artritis que el grupo control. En el mismo estudio rolipram se administró también 3 mg/kg dos veces al día en el momento en el que aparecía la artritis. Este tratamiento cambió drásticamente el desarrollo de la enfermedad por el que el progreso de la gravedad se paró e incluso después del cese del tratamiento, la puntuación de artritis no alcanzó los niveles observados en los animales sin tratamiento. Los investigadores fueron también capaces de demostrar una regulación por disminución potente de la expresión del ARNm de TNF-α e IFN-γ en los nódulos linfáticos regionales, lo que sugiere que el efecto principal de rolipram se ejerce en la fase efectora del proceso de inflamación. Nyman y cols, referencia anterior.

Inhibición de la Producción de TNF-α por los monocitos humanos *in vitro* - El efecto inhibidor de los compuestos de fórmula (1.0.0) sobre la producción *in vitro* de TNF-α por monocitos humanos puede determinarse de acuerdo con el protocolo descrito en EP 411 754 (Badger y cols.) y WO 90/15534 (Hanna). Las publicaciones referenciadas describen también dos modelos de choque endotóxico que pueden usarse para determinar la actividad inhibidora *in vivo* de los compuesto de fórmula (1.0.0). Se detallan los protocolos usados en estos modelos y los compuestos de ensayo demuestran un resultado positivo al reducir los niveles en suero de TNF-α inducidos por la

inyección de endotoxina.

Los inhibidores de PDE4 selectivos tales como RP73401 han demostrado que exhiben una mejora significativa de la enfermedad, especialmente mejoras en la destrucción articular, sinovitis, y fibrosis, en modelos animales tales como los que implican la artritis inducida por pared celular estreptocócica (SCW); Souness y cols., "Potencial of phosphodiesterase Type IV inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis," *Drugs* 1 541-553, 1998.

De interés particular para el tratamiento de la artritis reumatoide es la observación de que los inhibidores de PDE4 tienen efectos positivos en el lugar de acción de la enfermedad. Por ejemplo se ha demostrado que RP73401 disminuye la expresión del ARNm de TNF-α en la interfase del paño sinovial/cartílago de las articulaciones de la patas de los ratones tratados con colágeno II. Souness y cols., referencia anterior. También se ha estudiado RP73401 clínicamente en los pacientes con artritis reumatoide en un estudio controlado por placebo, de doble ciego de Phase II de 35 pacientes con artritis reumatoide a los que se administra 400 pg del compuesto t.i.d. El compuesto fue capaz de inducir una tendencia positiva hacia la mejora clínica asociada a una reducción en la proteína reactiva C y en los niveles de IL-6 en suero. Chikanza y cols., "The clinical effects of RP73401 phosphodiesterase Type 4 inhibitor in patients with rheumatoid arthritis", *Br. J. Rheumatol.* 36: Abstr. Suppl. I, 186, 1997.

<u>Ensayos sobre la acumulación aumentada de AMPc en tejidos intactos usando células U-937 -</u>

Otro ensayo adecuado para demostrar la actividad inhibidora de PDE4 de los compuestos de fórmula (1.0.0) es uno que utiliza las células U-937 a partir de una línea celular de monocitos humanos que se ha demostrado que contiene una gran cantidad de PDE4. Para evaluar la inhibición de la actividad de PDE4 en células intactas, se incuban

células U-937 no diferenciadas con una densidad de aproximadamente 10^5 células por tubo de reacción con concentraciones en el intervalo de 0,01 a 1000 pM de compuesto de ensayo durante un minuto, y con 1 μM de prostaglandina E2 durante cuatro minutos más. Cinco minutos después de iniciar la reacción, se lisan las células mediante la adición de ácido perclórico al 17,5%, después de lo cual el pH se lleva a neutro añadiendo carbonato potásico 1M. El contenido en AMPc del tubo de reacción se mide usando técnicas de radioinmunoensayo (RIA). Se describe un protocolo detallado para realizar este ensayo en Brooker y cols., "Radioimmunoassay of cyclic AMP and cyclic GMP," *Adv. Cyclic Nucleotide Res.*10 1-33, 1979.

8.6 Trastornos relacionados con la eosinofilia

La capacidad de los compuestos inhibidores de *PDE4* de Fórmula (1.0.0) de inhibir la activación de eosinófilos como parte de su actividad antiinflamatoria global ha sido descrita anteriormente. En consecuencia, los compuestos de fórmula (1.0.0) son de utilidad en el tratamiento terapéutico de trastornos relacionados con los eosinófilos. Tales trastornos incluyen eosinofilia, que es la formación y acumulación de un número anormalmente grande de eosinófilos en la sangre. El nombre del trastorno se deriva de "eosin", una tinción o tinte de color rosado que comprende un bromoderivado de fluoresceína que tiñe fácilmente los "leucocitos eosinófilos" en la sangre de los pacientes que son así fácilmente identificados. Un trastorno eosinófilo particular que puede tratarse de acuerdo con la presente invención es la eosinofilia de infiltración pulmonar que se caracteriza por la infiltración del parénquima pulmonar por los eosinófilos. Este trastorno induce especialmente el síndrome de Loffler, que es una afección caracterizada por las infiltraciones transitorias de los pulmones, acompañadas de tos, fiebre, disnea, y eosinofilia.

Otros trastornos eosinófilos incluyen la neumonía eosinófila crónica, que es una

enfermedad pulmonar intersticial crónica caracterizada por tos, disnea, malestar, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, eosinofilia, y una radiografía de tórax que revela infiltraciones no segmentadas, no migratorias en la periferia pulmonar; eosinofilia pulmonar tropical, que es una forma subaguda o crónica de filariasis oculta, que habitualmente implica *Brugia Malayi, Wuchereria bancrofti,* o *filariae* que infecta animales, se da en el trópico, y se caracteriza por silbidos y toses nocturnos episódicos, eosinofila sorprendentemente elevada, e infiltraciones reticulonodulares difusas de los pulmones; aspergilosis bronconeumónica, que es una infección de los bronquios y pulmones por hongos *Aspergillus* que da como resultado un estado de enfermedad marcado por lesiones granulomatosas inflamatorias en los senos nasales y pulmones, pero también en la piel, oído, órbita, y algunas veces en los huesos y meninges, y que conlleva aspergiloma, el tipo más común de aspergiloma formado por la colonización de *Aspergillus* en un bronquio o cavidad pulmonar.

El término "granulomatoso" quiere decir que contiene granulomas, y el término "granuloma" se refiere a cualquier pequeña agregación delimitada nodular de células inflamatorias mononucleares o una colección tal de macrófagos modificados que se parecen a las células epiteliales, habitualmente rodeada por un aro de linfocitos, observándose comúnmente fibrosis alrededor de la lesión. Algunos granulomas contienen eosinófilos. La formación de granulomas representa una respuesta de inflamación crónica iniciada por diversos agentes infecciosos y no infecciosos. Un número de tales afecciones granulomatosas son tratables usando un compuesto de fórmula (1.0.0), por ejemplo, angitis granulomatosa alérgica, también denominada síndrome de Churg-Strauss, que es una forma de vasculitis necrosante sistémica en la que hay una implicación pulmonar prominente, generalmente manifestada por eosinofilia, reacciones granulomatosas, y habitualmente asma grave. Un trastorno

relacionado es la poliarteritis nodosa (PAN), que está marcada por múltiples lesiones arteriales inflamatorias y destructivas y es una forma de vasculitis necrosante sistémica que implica las arterias de tamaño pequeño y medio con signos y síntomas como resultado del infarto y cicatrización del sistema de órganos afectado, en particular los pulmones. Otros trastornos relacionados con los eosinófilos que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención son aquellos que afectan las vías respiratorias que son inducidos u ocasionados por una reacción a un agente terapéutico no relacionado con ningún compuesto de Fórmula (1.0.0).

8.7 Dermatitis atópica, urticaria, conjuntivitis, y uveítis

La dermatitis atópica es un trastorno cutáneo inflamatorio y crónico observado en individuos con una predisposición hereditaria a un umbral cutáneo disminuido a pruritos, que a menudo viene acompañado de rinitis alérgica, fiebre del heno, y asma y que está caracterizada principalmente por un picor extremo. La dermatitis atópica se denomina también dermatitis alérgica, y eczema alérgico o atópico.

La dermatitis atópica (AD) es la enfermedad inflamatoria crónica cutánea más común en los niños pequeños, y afecta del 10% al 15% de la población durante la niñez. La dermatitis atópica se asocia frecuentemente al asma y alergias y se ha venido conociendo hasta ahora como un componente de la denominada "triada atópica", dado que ocurre frecuentemente en individuos con asma y/o rinitis alérgica. Véase Leung Dym, *Atopic Dermatitis*: *from Pathogénesis to treatment*, R.G. Landes Co., Austin, Texas, 1-226, 1996. En consecuencia, la disfunción inmunitaria asociada a la dermatitis atópica puede tratarse con agentes terapéuticos que son inhibidores de PDE4. Por ejemplo, se ha informado de que rolipram, Ro-201724, y denbufilina producen una inhibición relacionada con la concentración de la proliferación de mononucleocitos de la sangre periférica humana (HPBM) en pacientes normales así como en sujetos con

dermatitis atópica. Véase, respectivamente, Torphy y cols., *Drugs and the Lung*, Editores Page y Metzger, Raven Press, New York, 1994; y O'Brien, *Mol. Medicine Today*, 369, 1997. Estos estudios determinaron también que la respuesta proliferativa de HPBM en los pacientes con dermatitis atópica era más sensible a la inhibición de PDE4 que la proliferación observada en HPBM de sujetos normales.

Los linfocitos T tipo Th2 que segregan citocinas que expresan el antígeno asociado a linfocitos cutáneos representan un papel central en la inducción de respuestas de IgE locales y el reclutamiento de eosinófilos en esta enfermedad. La inflamación crónica observada en la dermatitis atópica se considera que es un resultado de diversos factores interdependientes, tales como la exposición a alérgenos repetida o persistente, que puede conllevar la expansión de linfocitos Th2. Se ha demostrado que existe una frecuencia aumentada de linfocitos T específicos de alérgenos que producen niveles aumentados de IL-4, IL-5, e IL-3 en la sangre de pacientes con dermatitis atópica. Véase Leung Dym y cols., "Allergic and immunological skin disorders," *JAMA* 278(22) 1914-1923, 1997. Esto es significativo porque IL-4 e IL-3 inducen la expresión de la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1), una molécula de adhesión implicada en la migración de mononucleocitos y eosinófilos a los sitios de inflamación tisular. Adicionalmente, IL-5 es un mediador clave de la activación de eosinófilos, que es una característica común de enfermedad atópica.

Se ha sabido desde hace tiempo que la concentración aumentada de AMPc en los linfocitos y basófilos está asociada a una liberación de mediador disminuida de esas células, y más recientemente se ha comunicado que la histamina que actúa sobre los receptores H2 aumenta los niveles de AMPc e inhibe la producción de IL-4 en las células Th2 murinas. Se presupone, en consecuencia, que se presentan respuestas β-adrenérgicas alteradas o actividad de PDE4 potenciada de las respuestas inflamatorias

de los leucocitos en enfermedades atópicas tales como dermatitis atópica. Una respuesta de AMPc disminuida puede ser el resultado de una actividad potenciada de PDE4 que tiene una base genética o que es una afección adquirida.

Se han realizado estudios que comparan los distintos tipos celulares de pacientes atópicos con los de voluntarios sanos, y los resultados han demostrado que la actividad aumentada de AMPc-PDE en células atópicas se correlaciona con una función celular inflamatoria e inmunitaria anormal en la dermatitis atópica. Además, la enzima PDE4 de los leucocitos atópicos es más sensible a los inhibidores de PDE4 que la enzima PDE4 de los leucocitos normales, y se ha demostrado una diferencia de hasta 14 veces superior. Véase Chan y Hanifin, "Differential inhibitory effects of cAMP phosphodiesterase isoforms in atopic and normal leukocytes," *J. Lab. Clin. Med.*, 121 (1) 44-51, 1993. Puede observarse también una sensibilidad aumentada en la inhibición de la proliferación de mononucleocitos de la sangre periférica de donantes atópicos al ser tratados con inhibidores de PDE4. Por ejemplo se ha observado que rolipram es más efectivo en la inhibición de la proliferación de PBMC estimulada por PHA en dermatitis atópica que en la inhibición de la proliferación de PBMC estimulada por PHA normal, con una CI_{50} = 280 nM comparada con un CI_{50} = 2600 nM, respectivamente.

Adicionalmente, se ha demostrado que una variedad estructuralmente diversa de inhibidores de selectivos PDE4 son efectivos en la reducción de la eosinofilia cutánea en las cobayas que ha sido mediada por una variedad de agentes tales como PAF, ácido araquidónico, plasma activado por zimosan, y proteína de anafilaxis cutánea. Véase Beasley y cols., "Synthesis and evaluation of a novel series of phosphodiesterase 4 inhibitors. A potential treatment for asthma," *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 8 2629-2634, 1998. Tales datos muestran la utilidad de los inhibidores de PDE4 en el tratamiento de las enfermedades cutáneas dirigidas por eosinófilos. Tal tratamiento es mediante la

administración tópica, por ejemplo, atirozam tópico aplicado bilateralmente durante ocho días a veinte pacientes en un ensayo clínico se ha demostrado que inhibe de forma efectiva todos los parámetros inflamatorios ensayados, demostrando tanto mejoras cualitativas como cuantitativas sin efectos adversos. Véase Hanifin y cols., "Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and *in vitro* anti-inflammatory effects in atopic dermatitis," *J. Invest. Dermatol.* 107 51-56, 1996.

En consecuencia, los inhibidores de PDE4 de Fórmula (1.0.0) son de utilidad para el tratamiento beneficioso de la dermatitis atópica como se describe anteriormente. Un área relacionada de aplicación terapéutica por la que los compuestos de Fórmula (1.0.0) producen también resultados beneficiosos es en el tratamiento de urticaria. La urticaria es una reacción vascular, habitualmente transitoria, que implica la dermis superior, representando un edema localizado provocado por la dilatación y permeabilidad aumentada de los capilares, y marcada por el desarrollo de ronchas o habones. Muchos estímulos diferentes son capaces de inducir una reacción de urticaria, y puede clasificarse de acuerdo con las causas que la precipitan como: inmunomediada, mediada por complemento que pueden implicar mecanismos inmunológicos o no inmunológicos, inducida por material urticante, inducida por agentes físicos, inducida por estrés, o idiopática. La afección puede designarse también como aguda o crónica dependiendo de la duración del ataque. El angioedema es la misma respuesta en la dermis profunda o en los tejidos subcutáneos o submucosos.

Los tipos más comunes de urticaria que son tratables con los compuestos de Fórmula (1.0.0) son la urticaria colinérgica que se caracteriza por la presencia de ronchas con puntos distintivas rodeadas de zonas de eritema, que se cree que son una reacción de hipersensibilidad no inmunológica en la que la acetilcolina liberada de los terminales nerviosos parasimpáticos o motores induce la liberación de mediadores de

los mastocitos, y evocados por estados de esfuerzo, estrés, o calor ambiental aumentado; urticaria fría que es la urticaria precipitada por el aire, agua u objetos fríos, que se da en dos formas: en la forma de autosoma dominante que se asocia a fiebres, artralgias, y leucocitosis, las lesiones presentes son pápulas y máculas eritematosas, que escuecen, y en la forma adquirida más común que es habitualmente idiopática y autolimitada; la urticaria de contacto que es una respuesta localizada o generalizada transitoria de ronchas y explosión provocada por la exposición a agentes urticantes que se absorben rápidamente; urticaria gigante que es angioedema; y urticaria papular que es una erupción cutánea persistente que representa una reacción de hipersensibilidad a las picaduras de insectos.

En consecuencia, los inhibidores de PDE4 de Fórmula (1.0.0) son de utilidad para el tratamiento beneficioso de diversos tipos de urticaria como se describe anteriormente. Un área de aplicación terapéutica relacionada para la que los compuestos de Fórmula (1.0.0) producen también efectos beneficiosos es en diversos usos oftálmicos, en particular en el tratamiento de conjuntivitis y uveítis.

La conjuntiva es una membrana delicada que delimita el párpado y cubre el área expuesta de la membrana esclerótica. La conjuntivitis es una inflamación de la conjuntiva que generalmente consiste en hiperemia conjuntival asociada a una secreción. Los tipos más comunes de conjuntivitis, que pueden tratarse con los compuestos de Fórmula (1.0.0), son la conjuntivitis actínica producida por la luz ultravioleta; conjuntivitis catarral aguda que es una conjuntivitis infecciosa aguda asocicada al resfriado o catarro y caracterizada por hiperemia vívida, edema, pérdida de traslucidez, y secreciones mucosas o mucopurulentas; conjuntivitis aguda contagiosa que es una conjuntivitis mucopurulenta, epidémica provocada por *Haemophilus aegyptius* que se tiene los mismos síntomas que la conjuntivitis catarral aguda y se

llama también de "ojo rosa"; la conjuntivitis alérgica que es un componente de la fiebre del heno; la conjuntivitis atópica que es conjuntivitis alérgica del tipo inmediato provocada por alérgenos que se extienden por el aire, por ejemplo, pólenes, polvos, esporas, y caspa animal; conjuntivitis catarral crónica que es una conjuntivitis leve, crónica únicamente con una leve hiperemia y secreciones mucosas; conjuntivitis purulenta que es una conjuntivitis aguda provocada por bacterias o virus, en particular gonococos, meningococos, neumococos, y estreptococos, y caracterizada por una inflamación grave de la membrana conjuntiva y una secreción copiosa de pus; y conjuntivitis primaveral que es una conjuntivitis bilateral que se da estacionalmente, de causas desconocidas, que afecta a los niños, especialmente a los niños y caracterizada por pápulas planas y un exudado grueso, gelatinoso. En consecuencia, los inhibidores de PDE4 de Fórmula (1.0.0) son de utilidad para el tratamiento beneficioso de los diversos tipos de conjuntivitis descritas anteriormente. Un área relacionada de aplicación terapéutica para la que los compuestos de Fórmula (1.0.0) producen también resultados beneficiosos es el tratamiento de uveítis.

La úvea es la capa media vascular o túnica del ojo, que comprende el iris, cuerpo ciliado, y coroides. La uveítis es una inflamación de toda o parte de la úvea y comúnmente implica las otras túnicas del ojo, es decir, la esclerótica y la córnea, así como la retina. Los tipos más comunes de uveítis, que pueden tratarse con los compuestos de Fórmula (1.0.0), son la uveítis anterior que es la uveítis que implica las estructuras del iris y/o cuerpo ciliar, incluyendo iritis, ciclitis, e iridociclitis; uveítis granulomatosa que es uveítis de cualquier parte del tracto uveal pero particularmente la porción posterior, caracterizada por las recolecciones nodulares de células epiteloides y células gigantes rodeadas de linfocitos; uveítis no granulomatosa que es una inflamación de la porción anterior del tracto uveal, es decir el iris y el cuerpo ciliar;

uveítis facoantígena que es un tipo de uveítis inducida por lentes, es una uveítis anterior grave similar a la oftalmia simpática observada semanas o incluso meses después de la cirugía de lentes extracapsulares u otro traumatismo de la cápsula; y uveítis posterior que es la uveítis que implica el segmento posterior del ojo, incluyendo coroiditis y coriorretinitis. En consecuencia, los inhibidores de PDE4 de Fórmula (1.0.0) son de utilidad para el tratamiento beneficioso de los diversos tipos de uveítis como se describen anteriormente.

8.8 Soriasis

La soriasis es una dermatosis escamosa común, crónica, con herencia poligénica y un curso fluctuante caracterizado por microabcesos y pústulas espongiformes, así como parches eritematosos, secos, que se descaman de varios tamaños. La soriasis es una enfermedad cutánea común que afecta aproximadamente al 2% de la población, y más de 1 ½ millones de pacientes en los Estados Unidos consultan anualmente a los médicos para obtener un tratamiento. La soriasis es habitualmente recurrente y en algunos casos puede ser muy debilitante. La etiología de la psoriasis es desconocida, pero parece ser una enfermedad autoimunitaria con predisposición genética.

La soriasis implica una gran infiltración de linfocitos T en las regiones afectadas de la piel, con linfocitos CD4+ en la dermis y linfocitos CD8+ en la epidermis. Estos linfocitos segregan IL-2, IFN-γ, y TNF-α, que alteran la proliferación y diferenciación de queratinocitos. Además, del 5% al 10% de los pacientes con soriasis desarrollan artritis soriásica, cuyos síntomas son muy similares a los de la artritis reumatoide. El amplio espectro de actividades antiinflamatorias que presentan los inhibidores de PDE4, ya analizadas anteriormente, permite que tales inhibidores se usen beneficiosamente en el tratamiento de la soriasis.

Se ha demostrado que el tratamiento de las células basales epidérmicas, en

cultivo primario, con el inhibidor de PDE Ro 20-1724 conlleva un aumento de tres veces la concentración de AMPc. Se ha demostrado también que el tratamiento de cortes epidérmicos soriasicos y cortes epidérmicos con soriasis queratomizada con Ro 20-1724 da como resultado una elevación muy marcada de concentraciones de AMPc en relación a los controles. Específicamente, se ha observado un aumento del 1395% de la concentración de AMPc en epidermis con soriasis queratomizada. Los inhibidores de PDE4 han demostrado también que inhiben la respuesta inflamatoria de numerosos mediadores mediante la administración tópica o sistémica. Por ejemplo, se ha demostrado que rolipram inhibe la inflamación de oídos inducida por aceite de crotón en el ratón en dosis tópicas desde 0,03 mg por oído. El inhibidor selectivo de PDE4 Ro 20-1724 se ha investigado también en dos estudios de doble ciego comparando su efectividad con el vehículo, donde se ha demostrado que mejora las lesiones soriásicas sin efectos sistémicos o cutáneos adversos.

8.9 Esclerosis múltiple y otras enfermedades inflamatorias autoinmunitarias

Una esclerosis es una induración, o endurecimiento, y se refiere especialmente al endurecimiento por una parte por inflamación, y por la formación aumentada de tejido conjuntivo y en enfermedades de la sustancia intersticial. El término "esclerosis" se usa principalmente para tales endurecimientos del sistema nervioso debidos a la deposición de tejido conjuntivo, o para designar el endurecimiento de los vasos sanguíneos. La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad en la que hay focos de desmielinación de diversos tamaños por toda la sustancia blanca del sistema nervioso central, que algunas veces se extiende a la sustancia gris, dando como resultado debilidad, falta de coordinación, parestesias, alteraciones del habla, y enfermedades visuales. La esclerosis múltiple es una enfermedad de etiología desconocida con un curso prolongado que

implica muchas remisiones y recaídas.

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmunitaria que además de la inflamación crónica y desmielinación, da como resultado también la gliosis en el sistema nervioso central. Hay diversos subtipos de la enfermedad, incluyendo la esclerosis múltiple primaria progresiva, y la esclerosis múltiple remitente recidivante. Estos subtipos de enfermedad pueden distinguirse entre sí basándose en el curso de la enfermedad, en el tipo de inflamación implicada, y a través del uso de obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI). Es también posible que el mecanismo básico de la enfermedad cambie durante el curso de la esclerosis múltiple, siendo sustituido un proceso basado en la inflamación más tardepor uno que implica la desmielinación y el daño neuronal. Véase Weilbach y Gold, "Disease modifying treatments for multiple esclerosis. What is on the horizon?" *CNS Drugs* 11 133-157, 1999.

Las lesiones inflamatorias de esclerosis multiple están localizadas, pero son predominantes en la materia blanca del sistema nervioso central, aunque las placas escleróticas caracterizadas por la desmielinación son el sello de la enfermedad. El desarrollo de la desmielinación, a su vez, está provocado por la necrosis de los oligodendrocitos, y la desmielinación está asociada a un infiltrado compuesto principalmente de linfocitos T y macrófagos, que junto a las células locales tales como los astrocitos, microglia y células endoteliales cerebrales microvasculares, expresan el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II. Estas células están así implicadas en la presentación de antígeno y se han identificado una respuesta inflamatoria, y numerosas citoquinas proinflamatorias, incluyendo TNF-α, TNF-β, IL-1, IL-6 e IFN-γ en el tejido cerebral de los pacientes con esclerosis múltiple y su presencia se asocia generalmente a lesiones activas. En particular el TNF-α ha sido el foco de

atención debido a que media en las lesiones de la mielina y oligodendrocitos *in vitro*, induce la expresión de astrocitos para que expresen las moléculas de adhesión de superficie, y está asociado a la alteración de la barrera sanguínea cerebral.

Se han usado modelos animales para demostrar el papel de TNF-α en la esclerosis múltiple, por ejemplo en la administración experimental en encefalomielitis alérgica (EAE) de anticuerpos contra TNF o los receptores de TNF solubles se ha demostrado que proporciona un efecto protector. Véase Selmaj y cols, "Prevention of chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis by soluble tumor necrosis factor," *J. Neuroimmunol.* **56** 135-141, 1995. Se ha comunicado también una correlación directa entre el nivel de ARNm de TNF-α y el progreso de la EAE. Véase Reeno y cols., "TNF-alpha expression by resident microglia and infiltrating leukocytes in the central nervous system of mice with experimental allergic encephalomyelitis: regulation by the Th1 cytokines," *J. Immunol.* **154** 944-953, 1995. Otras pruebas que demuestran que TNF-α es un mediador en la esclerosis múltiple es la concentración aumentada de TNF-α en el fluido cerebroespinal de los pacientes con esclerosis múltiple durante el curso de la enfermedad. Además, un ratón transgénico que sobre expresa el TNF-α en el sistema nervioso central ha demostrado signos de la desmielinación espontánea, mientras que los ratones transgénicos inactivado con TNF-α han demostrado un efecto protector. Véase Probert y cols., "Spontaneous inflammatory demyelinating disease in transgenic mice showing central nervous system-specific expression of tumor necrosis factor alpha," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92** 11294-11298, 1995; y Liu y cols., "TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune-mediated demyelination," *Nature Med.* **4** 78-83, 1998.

Dado que los inhibidores de PDE4 también reducen el TNF-α, son beneficiosos en el tratamiento de la esclerosis múltiple por que el TNF-α representa un papel

fundamental en la mediación de la esclerosis múltiple, como se analiza anteriormente. Por ejemplo, en un modelo de monos titi de encefalomielitis alérgica experimental, se ha observado que rolipram suprime la aparición de signos clínicos y evita las anormalidades en las imágenes obtenidas por MRI. En otro estudio de los efectos de rolipram sobre la encefalomielitis alérgica experimental recidivante crónica, en ratones SJL, se ha demostrado que rolipram mejora los síntomas clínicos y los cambios patológicos en este modelo. Véase Genain y cols., "Prevention of autoimmune demyelination in non-human primates by a cAMP-specific phosphodiesterase," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92 3601-3605, 1995; y Sommer y cols., "Therapeutic potential of phosphodiesterase Type 4 inhibition in chronic autoimmune demyelinating disease," *J. Neuroimmunol.* 79 54-61, 1997.

Además de inhibir la actividad de PDE4 y la producción de TFN-α, los compuestos de Fórmula (1.0.0) poseen también actividad como agentes inmunosupresores y son especialmente de utilidad en el tratamiento de enfermedades autoimunitarias en las que la inflamación es una parte constitutiva de la enfermedad autoinmunitaria, o en las que la inflamación es parte de la etiología de la enfermedad autoinmunitaria o en las que la inflamación está implicada de otro modo en la enfermedad autoinmunitaria. De forma alternativa, los compuestos de Fórmula (1.0.0) son agentes antiinflamatorios de utilidad en el tratamiento de enfermedades inflamatorias en las que las reacciones autoinmunitarias son una parte constitutiva de la enfermedad o en las que las reacciones autoinmunitarias son una parte de la etiología de la enfermedad inflamatoria, o en las que las reacciones autoinmunitarias están implicadas de otro modo en la enfermedad inflamatoria. En consecuencia, los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad en el tratamiento de la esclerosis múltiple, como se analizó en detalle anteriormente.

Otras enfermedades autoimnunitarias/inflamatorias que pueden tratarse mediante agentes terapéuticos que comprenden los compuestos de Fórmula (1.0.0) incluyen, pero sin limitación, trastornos hematológicos autoimnunitarios tales como la anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia eritrocitopénica pura, púrpura trombocitopénica idiopática; lupus eritematoso sistémico; policondritis; esclerodema; granulomatosis de Wegner; dermatomiositis; hepatitis activa crónica; miastenia grave; síndrome de Stevens-Johnson; esprue idiopática; enfermedades autoinmunitarias inflamatorias del intestino tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; oftalmopatía endocrina; enfermedad de Grave; sarcoidosis; alveolitis; neumonitis por hipersensibilidad crónica; cirrosis biliar primaria; diabetes juvenil (diabetes melitus tipo I); uveítis anterior; uveítis granulomatosa (posterior); queratoconjuntivitis seca; queratoconjuntivitis epidémica; fibrosis pulmonar intersticial difusa (fibrosis pulmonar intersticial); fibrosis pulmonar idiopática; fibrosis quística; artritis soriásica; glomerulonefritis con y sin síndrome nefrótico incluyendo glomerulonefritis aguada, síndrome nefrótico idiopático y nefropatía de cambios mínimos; enfermedades de la piel inflamatorias/hiperproliferativas incluyendo soriasis, y dermatitis atópica analizadas en detalle anteriormente, dermatitis de contacto, dermatitis de contacto alérgica, pénfigo familiar benigno, pénfigo eritematoso, pénfigo foliáceo, y pénfigo vulgar.

Además, los compuestos de Fórmula (1.0.0) pueden usarse como agentes inmunosupresores para prevenir el rechazo de aloinjertos tras el trasplante de órganos, cuando tales órganos típicamente incluyen tejido de médula ósea, intestino, corazón, riñón, hígado, pulmón, páncreas, piel y cornea.

8.10 Enfermedad inflamatoria del intestino

La colitis ulcerosa (UC) es una ulceración crónica, recurrente del colon, principalmente de la mucosa y submucosa que es de causa desconocida, y que se

manifiesta clínicamente mediante dolor abdominal por cólicos, sangrado del recto y secreciones sueltas de sangre, pus, y moco con escasas partículas fecales. Las enfermedades relacionadas del intestino incluyen colitis colagenosa, que es un tipo de colitis de etiología desconocida caracterizado por depósitos de material colagenoso por debajo del epitelio del colon, y marcado por dolor abdominal por cólicos con una reducción conspicua de la absorción de fluido y electrolitos que conlleva diarrea acuosa; colitis poliposa, que es colitis ulcerosa asociada a la formación de seudopólipos, es decir, islas edematosas, inflamadas de mucosa entre las zonas de ulceración; y colitis transmural, que es la inflamación del grosor completo del intestino, en lugar de enfermedad de la mucosa y la submucosa, usualmente con formación de granulomas sin caesificación, que clínicamente se parece a la colitis ulcerosa pero en la que la ulceración es a menudo longitudinal o profunda, la enfermedad es a menudo segmentada, la formación de constricción es habitual, y las fístulas, particularmente en el perineo son una complicación frecuente.

La enfermedad de Crohn (CD) es una enfermedad inflamatoria, granulomatosa crónica de etiología desconocida que implica cualquier parte del tubo intestinal, pero que habitualmente implica el íleon terminal con cicatrización y engrosamiento de la pared del intestino, que frecuentemente conlleva obstrucción intestinal, y la formación de fístulas y abscesos, y con una alta tasa de recurrencia después del tratamiento. La colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y las enfermedades relacionadas analizadas anteriormente se denominan colectivamente enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Estas enfermedades son trastornos crónicos, que remiten espontáneamente de causa desconocida que son inmunomediados y cuya patogénesis ha sido establecida a través del uso de modelos animales y técnicas inmunológicas avanzadas. Véase Bickston y Caminelli, "Recent developments in the medical therapy of IBD," *Curr.*

Opin. Gastroenterol. 14 6-10, 1998; y Murthy y cols., "Inflammatory bowel disease: A new wave of therapy," *Exp. Opin. Ther. Patents* 8 (7) 785-818, 1998. Mientras que la incidencia de la colitis ulcerosa ha permanecido relativamente estable, la incidencia de la enfermedad de Crohn ha aumentado significativamente.

La terapia actual para la enfermedad inflamatoria del intestino incluye ácido 5-aminosalicílico, corticoesteroides, e inmunomoduladores tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, y metotrexato. Estos agentes tiene un amplio espectro de efectos secundarios adversos y no modifican la enfermedad en sí misma, y por lo tanto existe una necesidad continuada de agentes de tratamiento más efectivos. Los compuestos de Fórmula (1.0.0) son capaces de tratar beneficiosamente las enfermedades inflamatorias del intestino como resultado de su capacidad de inhibir la producción de TNF-α, porque el TNF-α provoca la activación y proliferación de células inmunitarias, y la liberación de mediadores en la enfermedad inflamatoria del intestino. Véase Radford-Smith y Jewel, "Cytokines and inflammatory bowel disease." *Baillieres Clin. Gastroenterol.* 10 151-164, 1996. También se ha detectado el TNF-α en las deposiciones y mucosa intestinal de pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino. Además, estudios clínicos tempranos de la enfermedad de Crohn usando anticuerpos monoclonales contra TNF han demostrado ser una esperanza significativa.

Como se ha detallado anteriormente, los inhibidores selectivos de PDE4 tienen un efecto significativo sobre la inhibición de la liberación de TNF-α de mononucleocitos de la sangre periférica después de que esas células han sido estimuladas con una amplia gama de mediadores, tanto *in vitro* como *in vivo*. Se ha demostrado que el inhibidor selectivo de PDE4, arofilina, proporciona efectos beneficiosos cuando se analiza en modelos de colitis en rata. Además, en un modelo de colitis inducida con sulfato de dextrano en la rata, el rolipram y el inhibidor de PDE4

selectivo, LAS31025 han demostrado efectos beneficiosos comparables a la prednisolona. Ambos compuestos de ensayo han demostrado que mejoran el sangrado y los marcadores de inflamación. Véase Puig y cols. "Curative effects of phosphodiesterase 4 inhibitors in dextran sulfate sodium induced colitis in the rat," *Gastroenterology* 114 (4) A 1064, 1998. Otros investigadores han usado modelos adicionales para demostrar la capacidad de los inhibidores selectivos de PDE4 para proporcionar protección gastrointestinal. Por ejemplo, se ha demostrado que una extravasación eritrocítica inducida por lipopolisacáridos en ratas e hipoperfusión intestinal en los perros puede atenuarse con los inhibidores de PDE4 selectivos rolipram y denbufilina. Véase Cardelus y cols., "Inhibiting LPS induced bowel erythrocyte extravasation in rats, and of mesenteric hypoperfusion in dogs, by phosphodiesterase inhibitors," *Eur. J. Pharmacol.* 299 153-159, 1996; y Cardelus y cols., "Protective effects of denbufilina against endotoxin induced bowel hyperplasia", *Metl Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 17 (Supl. A) 142, 1995.

8.11 Choque séptico, insuficiencia renal, caquexia, e infección.

El choque séptico es el choque asociado a la infección insuperable, más comúnmente infección con bacterias gram negativas, aunque puede estar producido por otras bacterias, virus, hongos y protozoos. El choque séptico se estima que es el resultado de la acción de endotoxinas u otros productos del agente infeccioso sobre el sistema vascular, provocando que grandes volúmenes de sangre queden secuestrados en los capilares y venas. También está implicada la activación de los sistemas de complemento y quinina y la liberación de histamina, citocinas, prostaglandinas, y otros mediadores.

Se ha demostrado en un modelo de insuficiencia renal agua inducida por endotoxinas en ratas que el inhibidor selectivo de PDE4, Ro-201724, administrado

como tratamiento posterior con 10 μg/kg/min aumenta significativamente la excreción de AMPc en orina, atenúa marcadamente los aumentos inducidos por endotoxinas de la resistencia vascular renal y las disminuciones del flujo sanguíneo renal y velocidad de filtración glomerular. Se ha demostrado que Ro-201724 aumenta las tasas de supervivencia de las ratas tratadas con endotoxina. Véase Carcillo y cols., *Pharmacol. Exp. Ther.* 279 1197, 1996. Se ha estudiado también la pentoxifilina en pacientes que padecen choque séptico. En este estudio se han seleccionado veinticuatro individuos que cumplían los criterios de choque séptico, doce de los cuales han recibido pentoxifilina a 1 mg/kg/h durante un periodo de 24 horas, mientras que los otros doce han servido como grupo control. Después de 24 horas se ha encontrado que los niveles de TNF-α en el grupo de terapia han bajado significativamente, mientras que los niveles de IL-6 han aumentado significativamente.

En otro estudio se ha demostrado que el tratamiento previo con pentoxifilina de 5 a 50 mg/kg i.p. 3X, o con los inhibidores selectivos de PDE4 rolipram de 10 a 30 mg/kg i.p. 3X, y debufilina de 0,1 a 3 mg/kg i.p. 3x, reduce la extravasación intestinal de eritrocitos inducida por lipopolisacáridos en ratas, y que denbufilina es 100 veces más potente que pentoxifilina en la inhibición de la caída del flujo sanguíneo mesentérico inducida por lipopolisacáridos, sin afectar el flujo renal o el índice cardiaco. Véase Cardelus y cols., *Ibid., Eur. J. Pharmacol.*

La insuficiencia renal es la incapacidad del riñón de excretar los metabolitos a niveles plasmáticos normales en condiciones normales de carga, o la incapacidad de retener electrolitos en condiciones de ingesta normales. En la forma aguda, está marcada por uremia y usualmente por oliguria o anuria, con hipercalemia y edema pulmonar. Basándose en las actividades descritas anteriormente de los inhibidores de PDE4 selectivos, se ha demostrado que los inhibidores selectivos de PDE4 son de

utilidad en el tratamiento de la insuficiencia renal, especialmente en la insuficiencia renal aguda. Véase Begany y cols., "Inhibition of Type IV phosphodiesterase by Ro-20-1724 attenuates endotoxin-induced acute renal failure," *J. Pharmacol. Exp. Thera.* 278 37-41, 1996. Véase también el documento WO 98/00135 cedida a la Universidad de Pittsburg. En consecuencia, los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad en el tratamiento de la insuficiencia renal, en particular la insuficiencia renal aguda.

La caquexia es un estado de salud profundo y marcado de trastorno constitucional caracterizado por estado general malo y malnutrición. La caquexia puede ser el resultado final de numerosos factores causantes, por ejemplo, puede ser resultado de infección por uno cualquiera de numerosos organismos o microorganismos unicelulares diferentes incluyendo bacteria, virus, hongos y protozoos. La caquexia por malaria es representativa y comprende un grupo de signos de una naturaleza crónica que son resultado de ataques precedentes de malaria grave, siendo los síntomas principales anemia, piel cetrina, esclerótica amarilla, esplenomegalia, y hepatomegalia. Otra causa de caquexia es la privación o deterioro de funciones humorales o otras funciones orgánicas, por ejemplo, la caquexia hipofisiaria comprende una sucesión de síntomas que resultan de la privación total de la función de la glándula pituitaria, incluyendo ftisis, pérdida de la función sexual, atrofia de las glándulas diana de la pituitaria, bradicardia, hipotermia, apatía, y coma. La caquexia urémica es la caquexia asociada a otros síntomas sistémicos de insuficiencia renal avanzada. La caquexia cardiaca comprende la extenuación debido a la enfermedad cardiaca. La caquexia suprarrenal, o enfermedad de Addison es un trastorno caracterizado por hipotensión, pérdida de peso, anorexia, y debilidad, provocada por deficiencia de la hormona suprarrenal. Es debida a la tuberculosis o a la destrucción autoimnunitaria o inducida por tuberculosis de la

corteza suprarrenal que da como resultado una deficiencia de aldosterona y cortisol.

La caquexia puede ser también el resultado de estados de enfermedad de diversos tipos. La caquexia cancerosa comprende la afección de debilidad y extenuación que se observa en los casos de tumor maligno. La caquexia puede ser también consecuencia de la infección por el virus de inmunodeficiencia humano (VIH), y comprende los síntomas que comúnmente se denominan síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad en el tratamiento de la caquexia de los tipos diferentes descritos anteriormente como resultado de su capacidad de proporcionar regulación por disminución o inhibición de la liberación de TNF-α. Los inhibidores selectivos de PDE4 de la presente invención tienen un efecto marcado sobre la inhibición de la liberación de TNF-α de mononucleocitos de sangre periférica después de que esas células han sido estimuladas con una amplia gama de mediadores. La liberación de TNF-α está implicada o representa un papel mediador en enfermedades o afecciones cuya etiología implica o comprende la liberación mórbida, es decir, insana, excesiva o no regulada de TNF-α.

Los compuestos inhibidores de PDE4 de Fórmula (1.0.0) son útiles además en el tratamiento de infecciones, especialmente infecciones por virus en las que dichos virus aumentan la produción de TNF-α en su hospedador, o en las que dichos virus son sensibles a la regulación al alza de TFN-α en su hospedador de forma que su replicación u otras actividades vitales reciben un impacto adverso. Dichos virus incluyen, por ej. VIH-1, VIH-2 Y VIH-3; citomegalovirus, CMV; gripe; adenovirus, y virus Herpes, especialmente herpes Zoster y Herpes simples.

Los compuestos inhibidores de PDE4 de Fórmula (1.0.0) son de utilidad además en el tratamiento de infecciones por levaduras y hongos en las que dichas levaduras y hongos son sensibles de regulación por aumento por TNF-α o provocan la producción

de TNF-α en su hospedador. Una enfermedad particular que es tratable de esta forma es la meningitis fúngica. Los compuestos de Fórmula (1.0.0) proporcionan también efectos beneficiosos cuando se combinan, es decir, se administran conjuntamente con otros fármacos de elección para el tratamiento de infecciones sistémicas por levaduras y hongos. Tales fármacos de elección incluyen, pero sin limitación polimixinas, por ejemplo polimicina B; imidazoles, por ejemplo clotrimazol, econazol, miconazol, y cetoconazol; triazoles, por ejemplo fluconazol e itranazol; y anfotericinas, por ejemplo, anfotericina B y anfotericina B liposómica. El término "coadministración" según se usa en el presente documento con referencia a los compuestos de Fórmula (1.0.0) y los fármacos de elección para el tratamiento de infecciones sistémicas por levaduras y hongos, se pretende que signifique e incluya *(a)* la administración simultánea de tal(es) compuesto(s) y fármaco(s) a un sujeto cuando se formulan juntos en una sola forma de dosificación farmacéutica; *(b)* administración sustancialmente simultánea de tal(es) compuesto(s) y fármaco(s) a un sujeto cuando se formulan separados los unos de los otros en formas de dosificación farmacéuticas diferentes; y *(c)* administración secuencial de tal(es) compuesto(s) y fármaco(s) a un sujeto cuando se formulan separados los unos de los otros y se administran de forma consecutiva con algún intervalo de tiempo significativo entre ellos.

8.2 Lesión hepática

Además de los efectos adversos del TNF-α descritos anteriormente, también provoca insuficiencia hepática en los humanos, un fenómeno que se ha demostrado en numerosos modelos animales. Por ejemplo, en un modelo agudo de insuficiencia hepática mediada por linfocitos T, rolipram administrado de 0,1 a 10 mg/kg i.p. 30 minutos antes de la provocación con concanavalina A o enterotoxina B de estafilococos, se ha demostrado que reduce significativamente las concentraciones de TNF-α e INF-γ

en plasma, mientras que también eleva significativamente los niveles de IL-10. Véase Gantner y cols., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **280** 53, 1997. En este mismo estudio, se demostró también que rolipram suprime la liberación de IL-4 inducida por concanavalina A. En este estudio también se han evaluado las actividades plasmáticas de las enzimas hepáticas específicas ALT, AST y SDH, dado que un aumento de sus niveles indicaría la destrucción masiva de hepatocitos. Se ha observado que en el tratamiento previo de ratones que recibían concanavalina A por primera vez, o en ratones sensibilizados con galactosamina que recibían galactosamina / enterotoxina B de estafilococos, con rolipram de 0,1 a 10 mg/kg i.p., el rolipram ha inhibido de forma dependiente de la dosis las actividades enzimáticas plasmáticas mencionadas anteriormente. En consecuencia, los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad en el tratamiento de trastornos de linfocitos T tales como la insuficiencia renal.

8.13 Hipertensión pulmonar

Es sabido que puede aumentarse la actividad de las fosfodiesterasas que hidrolizan los segundos mensajeros AMPc y GMPc vasodilatadores mediante la hipertensión pulmonar inducida por la hipoxia (HPH). La hipoxia es una reducción el aporte de oxígeno a los tejidos por debajo de los niveles fisiológicos a pesar de una perfusión adecuada del tejido por la sangre. La hipertensión pulmonar resultante está caracterizada por una presión aumentada, es decir, superior a 4,0 kPa sistólica y 1,6 kPa diastólica, en la circulación arterial pulmonar. Usando un modelo que utiliza anillos arteriales pulmonares aislados de ratas normales y de ratas con hipertensión pulmonar inducida por hipoxia, se ha demostrado que el inhibidor de PDE4 selectivo rolipram potencia las actividades relajantes de isoproterenol y forskolina. El mismo efecto se ha observado con milrinona, que es un inhibidor selectivo de PDE3, apoyando así la inhibición tanto de PDE3 como de PDE4 para mejorar significativamente la relajación

arterial pulmonar en la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia. Véase Wagner y cols., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **282** 1650, 1997. En consecuencia, los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad en el tratamiento de hipertensión pulmonar, especialmente en la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia.

8.14 Enfermedad de pérdida ósea

La enfermedad de pérdida ósea, más comúnmente denominada osteoporosis, es una afección de baja masa ósea y alteración de la microarquitectura que da como resultado fracturas con traumatismos mínimos. La osteoporosis secundaria es debida a enfermedad sistémica o medicaciones tales como glucocorticoides. La osteoporosis primaria, según se ha acordado, debe verse como que comprende dos afecciones: osteoporosis tipo I que es la pérdida ósea trabecular debida a la deficiencia de estrógenos en la menopausia, y la osteoporosis tipo II que es la pérdida ósea cortical y trabecular debido a una remodelación ineficiente a largo plazo, inadecuación de la dieta, y activación del eje paratiroideo con la edad. Los reguladores primarios de la masa de hueso adulto incluyen la actividad física, el estado endocrino reproductor, y la ingesta de calcio, y el mantenimiento óptimo de los huesos requiere suficiencia en las tres áreas.

Se ha demostrado que los inhibidores selectivos de PDE4 son de utilidad en el tratamiento beneficioso de la enfermedad de pérdida ósea, particularmente osteoporosis. Se ha estudiado el efecto de denbufilina sobre la pérdida ósea en ratas Walker que portan 256/S y sobre la formación de nódulos mineralizados y la formación de células tipo osteoclastos en sistemas de cultivo de médula ósea. Se ha descubierto que las administraciones orales en serie de denbufilina inhiben el descenso de la densidad mineral ósea de los fémures de ratas Walker que portan 256/S, y restauran la masa ósea y el número de osteoclastos y osteoblastos por superficie trabecular en la metáfisis del fémur. También se ha observado que la administración de denbufilina da como

resultado un aumento del número de nódulos mineralizados y un descenso del número de células tipo osteoclasto en el sistema de cultivo de médula ósea *in vitro*. Estos efectos beneficiosos son específicos de la inhibición de PDE4 y son imitados por AMPc de dibutirilo, demostrando que la isozima PDE4 representa un papel importante en el renovación ósea a través del AMPc. Véase Miyamoto y cols., *Biochem Pharmacol.* 54 613, 1997; Waki y cols., "Effects of XT-44, a phosphodiesterase 4 inhibitor, in osteoblastgenesis and osteoclastgenesis in culture and its therapeutic effects in rat osteopenia models," *Jpn. J. Pharmacol.* 79 477-483, 1999; y el documento JP 9169665 cedido a Miyamoto (1997). En consecuencia, los inhibidores selectivos de PDE4 de Fórmula (1.0.0) son de utilidad en el tratamiento de enfermedades que implican pérdida ósea, específicamente osteoporosis.

8.15 Trastornos del SNC

El inhibidor selectivo de PDE4 rolipram se desarrolló inicialmente como un antidepresivo y continúa siendo estudiado en ensayos clínicos para esa indicación. Adicionalmente, se ha demostrado que los inhibidores selectivos de PDE4 proporcionan efectos beneficiosos en otros trastornos del sistema nervioso central, incluyendo la enfermedad de Parkinson, Hulley y cols., "Inhibitors of Type IV phosphodiesterases reduce the toxicity of MPTP in substantia nigra neurons *in vivo*," *Eur. J. Neurosci.* 7 2431-2440, 1995; así como deterioros del aprendizaje y memoria, Egawa y cols., "Rolipram and its optical isomers, phosphodiesterase 4 inhibitors, attenuate the scopolamine-induced impairments of learning and memory in rats," *Jpn. J. Pharmacol.* 75 275-281, 1997; Imanishi y cols., "Ameliorating effects of rolipram on experimentally induced impairments of learning and memory in rodents," *Eur. J. Pharmacol.* 321 273-278, 1997; y Barad y cols., "Rolipram, a Type IV-specific phosphodiesterase inhibitor, facilitates the establishment of long-lasting long-term

potentiation and improves memory," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95 15020-15025, 1998.

El uso de inhibidores de PDE4 que tratan la disquinesia tadía y la drogodependencia ha sido también descrita en la técnica, documentos WO 95/28177 y JP 92221423 (1997), ambas a Meiji Seika Kaisha Ltd. Se ha observado que la isozima PDE4 representa un papel principal en el control de la biosíntesis de dopamina en neuronas mesoencefálicas; en consecuencia los inhibidores de PDE4 son de utilidad en el tratamiento de trastornos y enfermedades que se asocian o están mediados por dopamina dentro y alrededor de las neuronas mesoencefálicas, Yamashita y cols., "Rolipram, a selective inhibitor of phosphodiesterase Type 4, pronouncedly enhances the forskolin-induced promotion of dopamine biosynthesis in primary cultured rat mesencephalic neurons," *Jpn. J. Pharmacol.* 75 91-95, 1997.

Los compuestos inhibidores de PDE4 de Fórmula (1.0.0) son adicionalmente de utilidad en el tratamiento de la demencia arteriosclerótica y demencia subcortical. La demencia ateriosclerótica, también denominada demencia vascular y demencia multiinfarto, es una demencia con un curso de deterioro paso a paso en forma de una serie de pequeños infartos, y una distribución irregular de deficiencias neurológicas provocadas por una enfermedad cerebrovascular. Las demencias subcorticales están provocadas por lesiones que afectan las estructuras cerebrales subcorticales y están caracterizadas por pérdida de memoria con lentitud para procesar la información o hacer respuestas intelectuales. Se incluyen las demencias que acompañan al corea de Huntington, la enfermedad de Wilson, parálisis agitante, y atrofias talámicas.

8.16 Otras aplicaciones terapéuticas

Se ha demostrado que los inhibidores de PDE4 son de utilidad en el tratamiento de lesiones por isquemia-reperfusión, Block y cols., "Delayed treatment with rolipram protects against neuronal damage following global ischemia in rats," *NeuroReport* 8

3829-3832, 1997 y Belayev y cols., "Protection against blood-brain barrier disruption in focal cerebral ischemia by the Type IV phosphodiesterase inhibitor BBB022: a quantitative study," *Brain Res.* 787 277-285, 1998; en el tratamiento de diabetes autoinmunitaria, Liang y cols., "The phosphodiesterase inhibitors pentoxifylline and rolipram prevent diabetes in NOD mice," *Diabetes* 47 570-575, 1998; en el tratamiento de autoinmunidad retiniana, Xu y cols., "Protective effects of the Type IV phosphodiesterase inhibitor rolipram in EAU: protection is independent of the IL-10 inducing activity," *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 40 942-950, 1999; en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica, Kim y Lerner, "Type 4 cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase as a therapeutic agent in chronic lymphocytic leukemia," *Blood* 92 2484-2494, 1998; en el tratamiento de infecciones por VIH, Angel y cols., "Rolipram, a specific Type IV phosphodiesterase inhibitor, is a potent inhibitor of HIV-1 replication," *AIDS* 9, 1137-1144, 1995 y Navarro y cols. "Inhibition of phosphodiesterase Type IV suppresses human immunodeficiency virus Type 1 replication and cytokine production in primary T cells: involvement of N-kappaB and NFAT," *J. Virol.* 72 4712-4720, 1998; en el tratamiento de lupus eritematoso, documento JP 10067682 (1998) cedido a Fujisawa Pharm. Co. Ltd.; en el tratamiento de enfermedades del riñón y uréteres, documento DE 4230755 (1994) cedido a Schering AG; en el tratamiento de trastornos urogenitales y gastrointestinales, documento WO 96/06423 cedido a Schering AG; y en el tratamiento de enfermedades de próstata, documento WO 99/02161 asignado a Porssmann y documento WO 99/02161 cedido a Stief.

De acuerdo con las descripciones anteriores, se entenderá que los compuestos de Fórmula (1.0.0) son de utilidad en el tratamiento beneficioso de uno cualquiera o más de los miembros seleccionados del grupo constituido por las siguientes enfermedades,

trastornos, y afecciones:

- asma de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o asma que es un miembro seleccionado del grupo constituido por asma atópica; asma no atópica; asma alérgica; asma atópica, bronquial, asma mediada por IgE; asma bronquial; asma idiopática; asma verdadera; asma intrínseca provocada por alteraciones patofisiológicas; asma extrínseca provocada por factores medioambientales; asma idiopática de causa desconocida o no evidente; asma no atópica; asma bronquítica; asma enfisematosa; asma inducida por el ejercicio; asma ocupacional; asma infecciosa provocada por infección bacteriana, fúngica, protozóica, o viral; asma no alérgica; asma incipiente; síndrome de sibilancias en el niño;

- broncoconstricción crónica o agua; bronquitis crónica; obstrucción de las vías respiratorias menores; y enfisema;

- enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado del grupo constituido por asma; neumoconiosis; neumonía eosinófila crónica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada a los mismos; COPD caracterizada por la obstrucción irreversible, progresiva de las vías respiratorias; síndrome disneico agudo del adulto (ARDS), y exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otras farmacoterapias;

- neumoconiosis de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o neumoconiosis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por aluminosis o enfermedad de los trabajadores de la bauxita; antracosis o asma de los mineros; asbestosis o asma de los montadores de calderas; calicosis o enfermedad del sílex; ptilosis provocada por la inhalación del polvo de las plumas de avestruz; siderosis provocada por la inhalación de

partículas de hierro; silicosis o enfermedad de los amoladores; bisinosis o asma del polvo del algodón; y neumoconiosis del talco;

- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o bronquitis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquitis aguda; bronquitis laringotraqueal aguda; bronquitis araquídica; bronquitis catarral; bronquitis pseudomembranosa; bronquitis seca; bronquitis asmática infecciosa; bronquitis productiva; bronquitis por estafilococos o estreptococos; y bronquitis vesicular;

- bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o bronquiectasia que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquiectasia cilíndrica; bronquiectasia saculada; bronquiectasia fusiforme; bronquiectasia capilar; bronquiectasia cística; bronquiectasia seca; y bronquiectasia folicular;

- rinitis alérgica estacional; o rinitis alérgica perenne; o sinusitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o sinusitis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por sinusitis purulenta o no purulenta; sinusitis aguda o crónica; y sinusitis etmoide, frontal, maxilar, o esfenoidal;

- artritis reumatoide de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o artritis reumatoide que es un miembro seleccionado del grupo constituido por artritis aguda; artritis gotosa aguda; artritis inflamatoria crónica; artritis degenerativa; artritis infecciosa; artritis de Lyme; artritis proliferativa; artritis soriásica; y artritis vertebral;

- gota, y fiebre y dolor asociados a la inflamación;

- un trastorno relacionado con la eosinofilia de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o un trastorno relacionado con la eosinofilia que es un miembro seleccionado del grupo constituido por eosinofilia; eosinofilia en infiltración pulmonar; síndrome de Loffler; neumonía eosinófila crónica; eosinofilia pulmonar tropical; aspergilosis bronconeumónica; aspergiloma; granulomas que contienen eosinófilos;

vasculitis granulomatosa alérgica o síndrome de Churg-Strauss; poliarteritis nodosa (PAN); y vasculitis necrosante sistémica;

- dermatitis atópica; o dermatitis alérgica; o eczema alérgico o atópico;

- urticaria de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o urticaria que es un miembro seleccionado del grupo constituido por urticaria inmunomediada; urticaria mediada por complemento; urticaria inducida por materiales urticantes; urticaria inducida por agentes físicos; urticaria inducida por estrés; urticaria idiopática; urticaria aguda; urticaria crónica; angioedema; urticaria colinérgica; criourticaria de la forma de autosoma dominante o de la forma adquirida; urticaria de contacto; megaurticaria; y urticaria papular;

- conjuntivitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o conjuntivitis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por conjuntivitis actínica; conjuntivitis catarral aguda; conjuntivitis contagiosa aguda; conjuntivitis alérgica; conjuntivitis atópica; conjuntivitis catarral crónica; conjuntivitis purulenta; y conjuntivitis primaveral;

- uveítis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o uveítis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por inflamación de toda o parte de la úvea; uveítis anterior; iritis; ciclitis; iridociclitis; uveítis granulomatosa; uveítis no granulomatosa; uveítis facoantígena; uveítis posterior; coroiditis; y corioretinitis;

- soriasis;

- esclerosis múltiple de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o esclerosis múltiple que es un miembro seleccionado del grupo constituido por esclerosis múltiple progresiva primaria; y esclerosis múltiple recidivante remitente;

- enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o una enfermedad autoinmunitaria/inflamatoria que es un miembro

seleccionado del grupo constituido por trastornos hematológicos autoinmunitarios; anemia hemolítica; anemia aplásica; eritrocitopenia pura; púrpura trombocitopénica idiopática; lupus eritematoso sistémico; policondritis; escleroderma; granulomatosis de Wegner; dermatomiositis; hepatitis activa crónica; miastenia grave; síndrome de Stevens-Johnson; esprue idiopática; enfermedades inflamatorias del intestino autoinmunitarias; colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn; oftalmopatía endocrina; enfermedad de Grave; sarcoidosis; alveolitis; neumonitis por hipersensibilidad crónica; cirrosis biliar primaria; diabetes juvenil o diabetes melitus tipo I; uveítis anterior; uveítis granulomatosa o posterior; queratoconjuntivitis seca; queratoconjuntivitis epidémica; fibrosis pulmonar intersticial difusa o fibrosis pulmonar intersticial; fibrosis pulmonar idiopática; fibrosis quística; artritis soriásica; glomerulonefritis con y sin síndrome nefrótico; glomerulonefritis aguda; síndrome nefrótico idiopático; nefropatía de cambio mínimo; enfermedades cutáneas inflamatorias/hiperproliferativas; soriasis; dermatitis atópica; dermatitis de contacto; dermatitis alérgica de contacto; pénfigo familiar benigno; pénfigo eritematoso; pénfigo foliáceo; y pénfigo vulgar;

- prevención del rechazo de aloinjertos tras el trasplante de órganos;

- enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o enfermedad inflamatoria del intestino que es un miembro seleccionado del grupo constituido por colitis ulcerosa (UC); colitis colágena; colitis poliposa; colitis transparietal; y enfermedad de Crohn (CD);

- choque séptico de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o choque séptico que es un miembro seleccionado del grupo constituido por insuficiencia renal; insuficiencia renal aguda; caquexia; caquexia por malaria; caquexia hipofisiaria; caquexia urémica; caquexia cardiaca; caquexia suprarrenal o enfermedad de Addison; caquexia cancerosa; y caquexia como consecuencia de infección por el virus de inmunodeficiencia humano

(VIH);

- lesión hepática;

- hipertensión pulmonar; e hipertensión pulmonar inducida por hipoxia;

- enfermedades de pérdida ósea; osteoporosis primaria; y osteoporosis secundaria;

- trastornos del sistema nervioso central de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o un trastorno del sistema nervioso central que es un miembro seleccionado del grupo constituido por depresión; enfermedad de Parkinson; deterioro del aprendizaje y memoria; disquinesia tardía; drogodependencia; demencia arteriosclerótica; y demencias que acompañan el corea de Huntington, enfermedad de Wilson, parálisis agitante, y atrofias talámicas;

- infección, especialmente infección por virus en las que tales virus aumentan la producción de TNF-α en su hospedador, o en las que tales virus son sensibles a la regulación por aumento de TNF-α en su hospedador de forma que su replicación u otras actividades vitales sufren un impacto adverso, incluyendo un virus que es un miembro seleccionado del grupo constituido por VIH-1, VIH-2, y VIH-3; citomegalovirus, CMV; gripe; adenovirus; y virus del Herpes, incluyendo *Herpes zoster* y *Herpes simplex*;

- infecciones por levaduras y hongos en las que dichas levaduras y hongos son sensibles a regulación por aumento mediante TNF-α o provocan la producción de TNF-α en su hospedador, por ejemplo meningitis fúngica; particularmente cuando se administra en conjunción con otros fármacos de elección para el tratamiento de infecciones sistémicas de levaduras y hongos, incluyendo pero sin limitación, polimixinas; por ejemplo, Polimicina B; imidazoles, por ejemplo, clotrimazol, econazol, miconazol, y cetoconazol; triazoles, por ejemplo, fluconazol e itranazol; y anfotericinas, por ejemplo, Amfotericina B y Anfotericina liposómica B.

- lesión por isquemia - reperfusión; diabetes autoinmunitaria; autoinmunidad retiniana; leucemia linfocítica crónica; infecciones por VIH; lupus eritematoso; enfermedad renal y ureteral; trastornos urogenitales y gastrointestinales; y enfermedades de próstata.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

9.0 Combinación con otros fármacos y terapias

La presente invención contempla realizaciones en las que un compuestos de Fórmula (1.0.0) es el único agente terapéutico que se emplea en un procedimiento de tratamiento descrito en el presente documento, ya sea usado sólo o más comúnmente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para producir una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente. Otras realizaciones de la presente invención contemplan una combinación de un compuestos de Fórmula (1.0.0) junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales para administrarse conjuntamente a un paciente para obtener algún resultado final terapéutico deseado de forma particular. El segundo, etc. agente terapéutico puede ser también uno o más compuestos de Fórmula (1.0.0), o uno o más inhibidores de PDE4 conocidos en la técnica y descritos en detalle en el presente documento. Más típicamente, el segundo, etc. agente terapéutico se seleccionará de una clase diferente de agentes terapéuticos. Estas selecciones se describen en detalle a continuación.

Según se usan en el presente documento, los términos "coadministración", "coadministrado", y "combinado con", en referencia a los compuestos de Fórmula (1.0.0) y uno o más agentes terapéuticos diferentes, se pretende que signifique, y se refiere e incluye lo siguiente: *(a)* administración simultánea de tal combinación de compuesto(s) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesite tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una sola forma farmacéutica que libera tales

componentes sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente; *(b)* administración sustancialmente simultánea de tal combinación de compuesto(s) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesite tratamiento, cuando tales componentes se formulan separados los unos de los otros en formas de dosificación diferentes que son ingeridas sustancialmente al mismo tiempo por dicho paciente, a partir de donde dichos componentes se liberan sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente; *(c)* administración secuencial de tal combinación de compuesto(s) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesite tratamiento, cuando tales componentes se formulan separados los unos de los otros en formas de dosificación diferentes que son ingeridas en tiempos consecutivos por dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre cada ingestión, a partir de la cual dichos componentes son liberados en tiempos sustancialmente diferentes a dicho paciente; y *(d)* administración secuencial de tal combinación de compuesto(s) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesite el tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una única forma de dosificación que libera dichos componentes de forma controlada a partir de donde se ingieren de forma concurrente, consecutiva, y/o superpuesta a la vez y/o en momentos diferentes por dicho paciente.

9.1 Con inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos: inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) y antagonistas de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP)

Uno o más compuestos de Fórmula (1.0.0) se usan en combinación con inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, es decir, inhibidores de 5-lipoxigenasa y/o de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa, para formar realizaciones de la presente invención. Como ya se ha advertido anteriormente, 5-lipoxigenasa (5-LO) es una de los dos grupos de enzimas que metabolizan el ácido araquidónico, siendo el otro grupo las

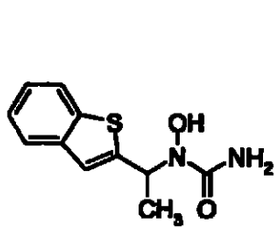
ciclooxigenasas, COX-1 y COX-2. La proteína activadora de 5-lipoxigenasa es una proteína de 18 kD unida a la membrana, que se une al araquidonato que estimula la conversión de ácido araquidónico celular mediante 5-lipoxigenasa. El ácido araquidónico se convierte a acido 5-hidroperoxieicosatetraenóico (5-HPETE), y esta ruta eventualmente lleva a la producción de leucotrienos inflamatorios; en consecuencia, el bloqueo de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa o de la enzima 5-lipoxigenasa misma proporciona una diana deseable para interferir de forma beneficiosa con dicha ruta. Un inhibidor tal de 5-lipoxigenasa es zileuton representado por la Fórmula (0.1.14), que puede encontrarse anteriormente y a continuación. Entre las clases de inhibidores de la síntesis de leucotrienos que son de utilidad para formar combinaciones terapéuticas con los compuestos de Fórmula (1.0.0) están los siguientes:

(a) agentes activos de oxidorreducción que incluyen *N*-hidroxiureas; ácidos *N*-alquihidroxámicos; selenita; hidroxibenzofuranos; hidroxilaminas; y catecoles; véase Ford-Hutchinson y cols., "5-Lipoxygenase," *Ann. Rev. Biochem.* **63** 383-417, 1994; Weitzel y Wendel, "Selenoenzymes regulate the activity of leukocyte 5-lipoxygenase via the peroxide tone," *J. Biol. Chem.*. **268** 6288-92, 1993; Björnstedt y cols. "Selenite incubated with NADPH and mammalian thioredoxin reductase yields selenide, which inhibits lipoxygenase and changes the electron spin resonance spectrum of the active site iron," *Biochemistry* **35** 8511-6, 1996; y Stewart y cols., "Structure-activity relationships of N-hydroxyurea 5-lipoxygenase inhibitors," *J. Med. Chem.* **40** 1955-68, 1997;

(b) se ha observado que los agentes de alquilación y compuestos que reaccionan con grupos SH inhiben la síntesis de leucotrienos *in vitro*; véase Larsson y cols., "Effects of 1-chloro-2,4,6-trinitrobenzene on 5-lipoxygenase activity and cellular leukotriene synthesis," *Biochem. Pharmacol.* **55** 863-71, 1998; y

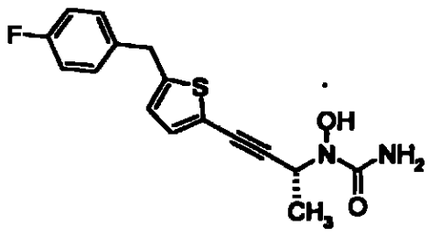
(c) inhibidores competitivos de 5-lipoxigenasa, basados en estructuras de tiopiranoindol y metoxialquiltiazol que pueden actuar como inhibidores no oxidorreductores de 5-lipoxigenasa; véase Ford-Hutchinson y cols., referencia anterior; y Hamel y cols., "Substituted (pyridylmethoxy)naphthalenes as potent and orally active 5-lipoxygenase inhibitors - synthesis, biological profile, and pharmacokinetics of L-739.010," *J. Med. Chem.* 40 2866-75, 1997.

La observación de que el hidroxiamato de araquidonoilo inhibe 5-lipoxigenasa ha llevado al descubrimiento de inhibidores de 5-lipoxigenasa selectivos tales clínicamente útiles como los derivados de *N*-hidroxiurea zileuton y ABT-761, representados por las Fórmulas (0.1.14) y (5.2.1):



Zileuton

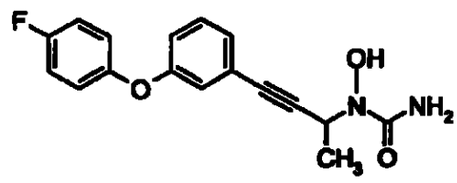
(0.1.14)



ABT-761

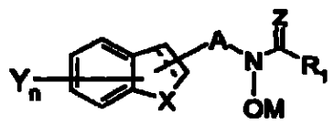
(5.2.1)

Otro compuesto de *N*-hidroxiurea es fenleuton (Abbott-76745) que se representa mediante la Fórmula (5.2.2):



Fenleuton (5.2.2)

El zileuton está cubierto por el documento US 4.873.259 (Summers y cols.) cedido a Abbot Laboratories, que describe compuestos que inhiben lipoxigenasas que contienen indol, benzofurano, y benzotiofeno que pueden representarse con la Fórmula (5.2.3):



(5.2.3)

donde R_1 es H; alquilo C_1-C_4; alquenilo C_2-C_4; o NR_2R_3 donde R_2 y R_3 son H; alquilo C_1-C_4; u OH; X es O; S; SO_2; o NR_4 donde R_4 es H, alquilo C_1-C_6; alcanoílo C_1-C_6; aroílo; o alquilsulfonilo; A es alquileno C_1-C_6, o alquenileno C_2-C_6; n es 1-5; e Y es H; halo; OH; CN; alquilo sustituido con halo; alquilo C_1-C_{12}; alquenilo C_2-C_{12}; alcoxi C_1-C_{12}; cicloalquilo C_3-C_8; tioalquilo C_1-C_8; arilo; ariloxi; aroílo; arilalquilo C_1-C_{12}; arilalquenilo C_2-C_{12}; arilalcoxi C_1-C_{12}; ariltioalcoxi C_1-C_{12}; o derivados sustituidos de arilo; ariloxi; arioílo; arilalquilo C_1-C_{12}; arilalquenilo C_2-C_{12}; arilalcoxi C_1-C_{12}; ariltioalcoxi C_1-C_{12}; donde dicho sustituyente es halo; NO_2; CN; o alquilo C_1-C_{12}-alcoxi C_1-C_{12} y alquilo C_1-C_{12} sustituido con halo; Z es O o S; y M es H; catión farmacéuticamente aceptable; aroílo; o alcanoílo C_1-C_{12}.

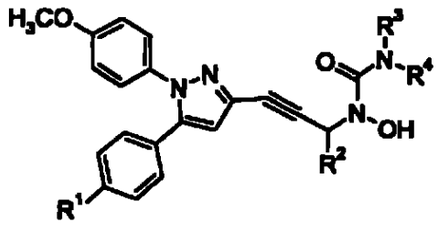
Los compuestos relacionados se describen en los documentos US 4.769.387

(Summers y cols.); US 4.822.811 (Summers); US 4.822.809 (Summers y Stewart); US 4.897.422 (Summers); US 4.992.464 (Summers y cols.); y US 5.250.565 (Brooks y Summers); cada uno de los cuales se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad como si se describieran completamente en el presente documento.

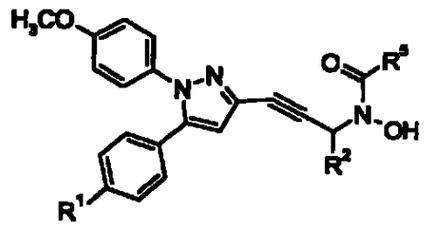
Zileuton o cualquiera de los derivados descritos anteriormente se combinan con los compuestos de Fórmula (1.0.0) para formar realizaciones de la presente invención.

Fenleuton se describe en los documentos US 5.432.194; US 5.446.062; US 5.484.786; US 5.559.144; US 5.616.596; US 5.668.146; US 5.668.150; US 5.843.968; US 5.407.959; US 5.426.111; US 5.446.055; US 5.475.009; US 5.512.581; US 5.516.795; US 5.476.873; US 5.714.488; US 5.783.586; US 5.399.699; US 5.420.282; US 5.459.150; y US 5.506.261; cada uno de los cuales se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad como si se describieran completamente en el presente documento. Descripciones adicionales de tal *N*-hidroxiurea e inhibidores relacionados de 5-lipoxigenasa y la síntesis de leucotrienos inflamatorios puede encontrarse en los documentos WO 95/30671; WO 96/02507; WO 97/12865; WO 97/12866; WO 97/12867; WO 98/04555; y WO 98/14429.

Tepoxalina es un inhibidor de COX/5-LO dual con actividad *in vivo* de corta duración que ha llevado al desarrollo de dos series de compuestos híbridos que son *N*-hidroxiureas y ácidos hidroxámicos de Fórmulas (5.2.4) y (5.2.5), respectivamente:



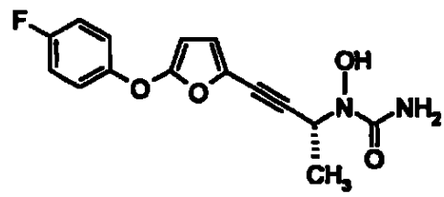
(5.2.4)



(5.2.5)

donde R^1 a R^4 son H; Cl; CH_3; etilo; *iso*-propilo; o *n*-propilo; o R^3 y R^4 juntos son $(CH_2)_5$ o $(CH_2)_2O(CH_2)_2$; y R^5 es metilo; etilo; *iso*-propilo; metoxi; trifluorometilo; clorometilo; etilpropionato; fenilo; 2-furilo; 3-piridilo; o 4-piridilo. Véase Connolly y cols. "N-Hydroxyurea and hydroxamic acid inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 9 979-984, 1999.

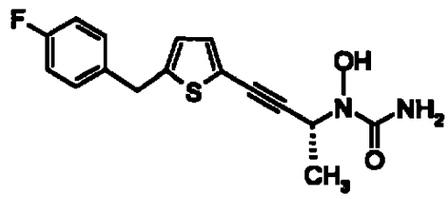
Otro compuesto de *N*-hidroxiurea es Abbott-79175 que se representa mediante la Fórmula (5.26):



Abbott-79175 (5.2.6)

Abbott -79175 tiene una duración de acción mayor que zileuton; Brooks y cols., *J. Pharm. Exp. Therapeut.* 272 724, 1995.

Otro compuesto más de *N*-hidroxiurea es Abbott-85761 que se representa mediante la Fórmula (5.2.7):

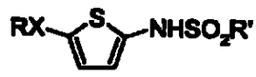


Abbott-85761 (5.2.7)

Abbott - 85761se administra al pulmón mediante administración en aerosol de una formulación homogénea físicamente estable y casi monodispersa; Gupta y cols., "Pulmonary delivery of the 5-lipoxygenase inhibitor, Abbott-85761, in beagle dogs," *Internacional Journal of Pharmaceutics* 147 207-218, 1997.

Fenleuton, Abbott-79175, Abbott-85761 o cualquiera de los derivados de los mismos o de tepoxalina descritos anteriormente, se combinan con los compuestos de Fórmula (1.0.0) para formar las realizaciones de la presente invención.

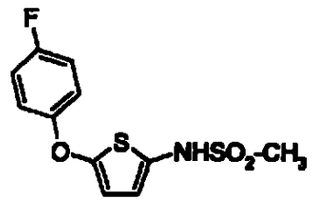
Desde la elucidación de la ruta de biosíntesis de 5-LO, ha existido un debate continuado de si es más ventajoso inhibir la enzima 5-lipoxigenasa o antagonizar los receptores de leucotrieno peptídico o no peptídico. Los inhibidores de 5-lipoxigenasa se cree que son superiores a los antagonistas del receptor LT, debido a que los inhibidores de 5-lipoxigenasa bloquean la acción del todo el espectro de productos 5-LO, mientras que los antagonistas de LT producen efectos menos amplios. Sin embargo, las realizaciones de la presente invención incluyen combinaciones de los compuestos de Fórmula (1.0.0) con antagonistas de LT así como inhibidores de 5-LO, como se describe más adelante. Los inhibidores de 5-lipoxigenasa que tienen estructuras químicas que difieren de las clases de *N*-hidroxiureas y ácidos hidroxámicos descritas anteriormente se usan también en combinación con los compuestos de Fórmula (1.0.0) para formar realizaciones adicionales de la presente invención. Un ejemplo de tal clase diferente son las *N* - (5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas de Fórmula (5.2.8):



(5.2.8)

donde X es O o S; R' es metilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *n*-octilo, o fenilo; y R es *n*-

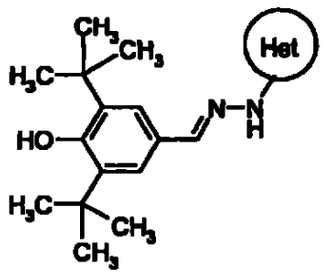
pentilo, ciclohexilo, fenilo, tetrahidro-1-naftilo, 1- ó 2-naftilo, o fenilo mono- o di-sustituido con Cl, F, Br, CH_3, OCH_3, SCH_3, SO_2CH_3, CF_3, o *iso*-propilo. Un compuesto preferido es aquel de Fórmula (5.2.9):



(5.2.9)

Puede encontrarse una descripción adicional de estos compuestos en Beers y cols., "*N*-(5-substituted)tiophene-2-alkylsulfonamides as potent inhibitors of 5-lipoxygenase," *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 5(4) 779-786, 1997.

Otra clase aparte de inhibidores de 5-lipoxigenasa es la de 2,6-di-*terc*-butilfenol hidrazonas descritas en Cuadro y cols., "Synthesis and biological evaluation of 2,6-di-*tert*-butylphenol hidrazones as 5-lipoxygenase inhibitors," *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 6 173-180, 1998. Los compuestos de este tipo se representan mediante la Fórmula (5.2.10):

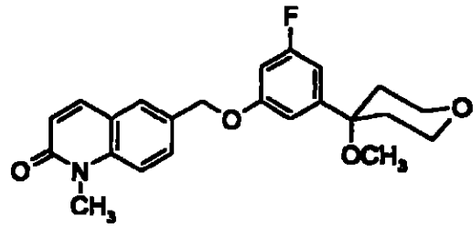


(5.2.10)

donde "Het" es benzoxazol-2-ilo; benzotiazol-2-ilo; piridin-2-ilo; pirazin-2-ilo; pirimidin-2-ilo; 4-fenilpirimidin-2-ilo; 4,6-difenilpirimidin-2-ilo; 4-metilpirimidin-2-ilo; 4,6-dimetilpirimidin-2-ilo; 4-butilpirimidin-2-ilo; 4,6-dibutilpirimidin-2-ilo; y 4-metil-6-fenilpirimidin-2-ilo.

Las *N*-(sustituido en 5)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas de Fórmula (5.2.8), o las 2,6-di-*terc*-butilfenol hidrazonas de Fórmula (5.2.10), o cualquiera de los derivados de las mismas descritos anteriormente, se combinan con los compuestos de Fórmula (1.0.0) para formar las realizaciones de la presente invención.

Una clase aparte adicional de inhibidores de 5-lipoxigenasa es la de metoxitetrahidropiranos a los que pertenece Zeneca ZD-2138. ZD-2138 se representa mediante la Fórmula (5.2.11):

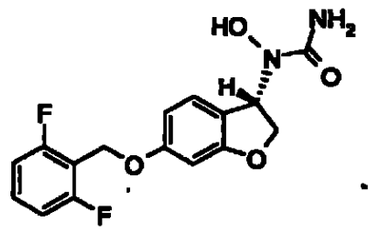


(5.2.11)

ZD-2138 es altamente selectivo y altamente activo oralmente en numerosas especies y se ha evaluado en el tratamiento de asma y artritis reumatoide por administración oral. Se describen características adicionales referentes a ZD-2138 y derivados en Crawley y cols., *J. Med. Chem.*, 35 2600, 1992; y Crawley y cols., *J. Med. Chem.* 36 295, 1993.

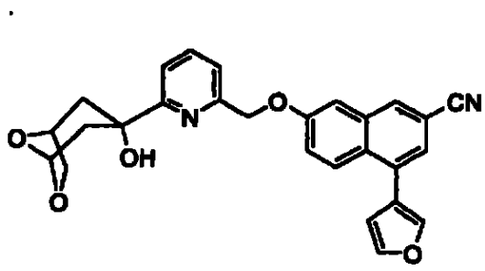
Otra clase aparte de inhibidores de 5-lipoxigenasa es aquella a la que pertenece el compuesto de SmithKline Beecham SB-210661. SB-210661 se representa mediante

la Fórmula (5.2.12):



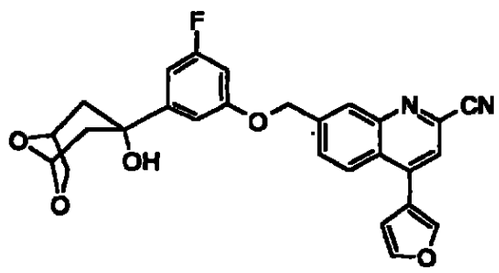
(5.2.12)

Dos clases aparte y relacionadas adicionales de inhibidores de 5-lipoxigenasa comprenden una serie de compuestos de 2-cianonaftaleno sustituidos con piridinilo y una serie de compuestos de 2-cianoquinolina descubiertos por Merck Frosst. Estas dos clases de inhibidores de 5-lipoxigenasa se ejemplifican en L-739.010 y L-746.530, representados por las Fórmulas (5.2.13) y (5.2.14) respectivamente:



L-739,010

(5.2.13)



L-746,530

(5.2.14)

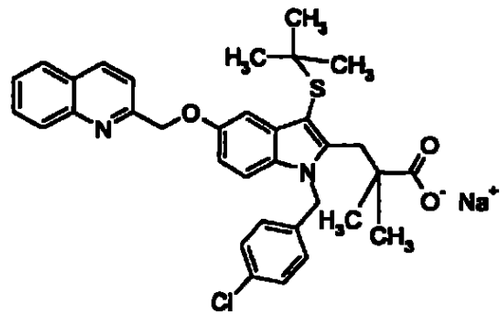
Los detalles concernientes a L-739.010 y L-746.530 se describen en Dubé y cols., "Quinolines as potent 5-lipoxygenase inhibitors: synthesis and biological profile of L-746.530," *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **8** 1255-1260, 1998; y en el documento WO 95/03309 (Friesen y cols.).

La clase de metoxitetrahidropiranos que incluyen Zeneca ZD-2138 de Fórmula (5.2.11); o el compuesto principal SB-210661 de Fórmula (5.2.12) y la clase a la que pertenece; o la serie de compuesto de 2-cianonaftaleno sustituidos con piridinilo a la que pertenece L-739.010, o la serie de compuestos de 2-cianoquinolina a la que pertenece L-746.530; o cualquiera de los derivados descritos anteriormente de cualquiera de la clases mencionadas anteriormente se combinan con los compuestos de Fórmula (1.0.0) para formar realizaciones de la presente invención.

Además de la enzima 5-lipoxigenasa, el otro agente endógeno que representa un papel significativo en la biosíntesis de leucotrienos es la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP). Este papel es indirecto, al contrario que el papel directo de la enzima 5-lipoxigenasa. Sin embargo, se emplean antagonistas de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa para inhibir la síntesis celular de leucotrienos, y como tales se usan también en combinación con los compuestos de Fórmula (1.0.0) para formar realizaciones de la presente invención.

Los compuestos que se unen a la proteína activadora de 5-lipoxigenasa y así bloquean la utilización de la reserva endógena de ácido araquidónico que está presente han sido sintetizados a partir de estructuras de indol y quinolina; véase Ford-Hutchinson y cols., referencia anterior; Rouzer y cols. "MK-886, a potent and specific leukotriene biosynthesis inhibitor blocks and reverses the membrane association of 5-lipoxygenase in ionophore-challenged leukocytes," *J. Biol. Chem.* **265** 1436-42, 1990; y Gorenne y cols., "{(R)-2-quinolin-2-yl-metoxy)phenyl)-2-cyclopentyl acetic acid} (BAY X 1005), a potent leukotriene synthesis inhibitor: effects on anti-IgE challenge in human airways," *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **268** 868-72, 1994.

MK-591, que se ha denominado quiflipon sódico, se representa mediante la Fórmula (5.2.15):



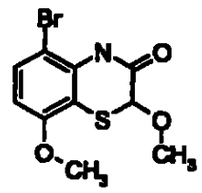
(5.2.15)

Las clases de compuestos de indol y quinolina mencionadas anteriormente y los compuestos específicos MK-591, MK-886, y BAY x 1005 a los que pertenecen, o cualquiera de los derivados descritos anteriormente de cualquiera de las clases mencionadas anteriormente, se combinan con los compuestos de Fórmula (1.0.0) para formar realizaciones de la presente invención.

9.2 Con antagonistas del receptor de leucotrienos LTB_4, LTC_4, LTD_4, y LTE_4

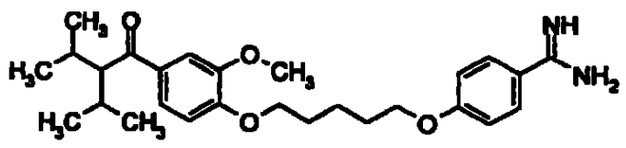
Uno o más compuestos de Fórmula (1.0.0) se usa en combinación con los antagonistas de receptores de los leucotrienos LTB_4, LTC_4, LTD_4, y LTE_4. Los más significativos de estos leucotrienos en lo que se refiere a la respuesta inflamatoria, son LTB_4 y LTD_4. Las clases de antagonistas para los receptores de estos leucotrienos se describen en los párrafos a continuación.

Las 4-bromo-2,7-dimetoxi-3*H*-fenotiazin-3-onas, que incluyen L651.392 son antagonistas potentes del receptor de LTB_4 que se describen en el documento US 4.939.145 (Guidon y cols.) y US 4.845.083 (Lau y cols.). L-651.392 se representa mediante la Fórmula (5.2.16):



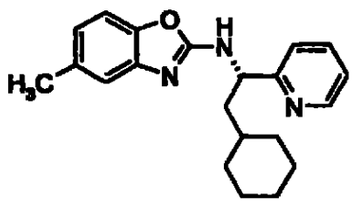
L-851,392 (5.2.16)

Una clase de compuestos de amidino que incluye CGS-25019c se describe en los documentos US 5.451.700 (Morrissey y Suh); US 5.488.160 (Morrissey); y US 5.639.768 (Morrissey y Suh). Estos antagonistas de los receptores de LTB_4 son tipificados por CGS-25019c, que se representa mediante la Fórmula (5.2.17):



CGS-25019c (5.2.17)

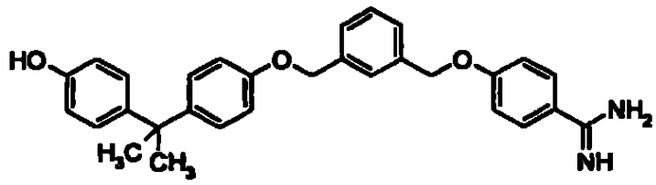
Ontazolast, un miembro de una clase de benzoxazolaminas que son antagonistas del receptor de LTB_4 se describe en EP 535 521 (Anderskewitz y cols.); y se representa mediante la Fórmula (5.2.18):



Ontazolast (5.2.18)

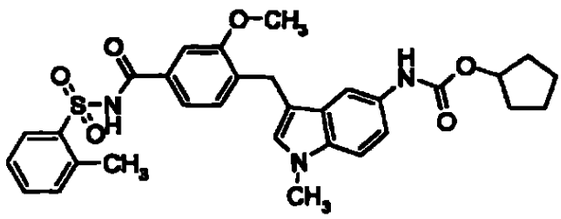
El mismo grupo de investigadores ha descubierto también una clase de

bencenocarboximidamidas que son antagonistas del receptor de LTB_4, que se describe en el documento WO 97/21670 (Anderskewitz y cols.); y WO 98/11119 (Anderskewitz y cols.); que se tipifican mediante BIIL 284/260, representado por la Fórmula (5.2.19):



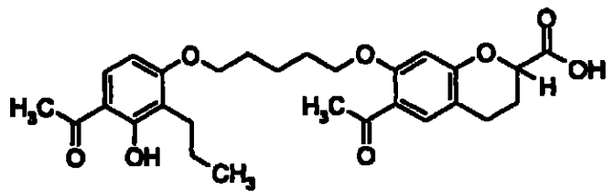
BIIL 284/260 (5.2.19)

Zafirlukast es un antagonista de los receptores de LTC_4, LTD_4, y LTE_4 que se vende comercialmente con el nombre Accolate®. Pertenece a una clase de derivados de amida heterocíclicos descrita en los documentos US 4.859.692 (Bernstein y cols.); US 5.319.097 (Holohan y Edwards); US 5.294.636 (Edwards y Sherwood); US 5.482.963; US 5.583.152 (Bernstein y cols.); y US 5.612.367 (Timko y cols.). Zafirlukast se representa mediante la Fórmula (5.2.20):



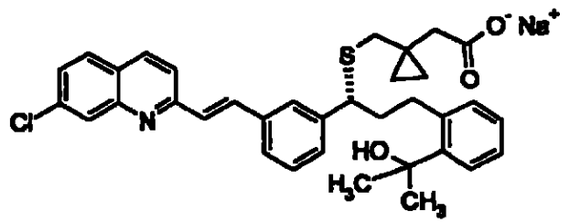
Zafirlukast (5.2.20)

Ablukast es un antagonista del receptor de LTD_4 que se denomina Ro 23-3544/001, y se representa mediante la Fórmula (5.2.21):



Ablukast (5.2.21)

Montelukast es un antagonista del receptor de LTD_4 que se vende comercialmente con el nombre Singulair® y se describe en US 5.565.473. Montelukast se representa mediante la Fórmula (5.2.22):



Montelukast (5.2.22)

Otros antagonistas del receptor de LTD_4 incluyen pranlukast, verlukast (MK-679), RG- 12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La clase de compuestos de fenotiazin-3-ona mencionada anteriormente, que incluye L-651.392; la clase de compuestos de amidino que incluye CGS-25019c; la clase de benzoxazolaminas que incluye Ontazolast; la clase de bencenocarboximidamidas tipificada por BIIL 284/260; los derivados de amida heterocíclicos que incluyen Zafirlukast; Ablukast y Montelukast y las clases de compuestos a los que pertenecen; o cualquiera de los derivados descritos anteriormente de cualquiera de las clases mencionadas anteriormente, se combinan con los

compuestos de Fórmula (1.0.0) para formar realizaciones de la presente invención.

9.3 Con otros agentes terapéuticos para formar combinaciones adicionales

Uno o más compuestos de Fórmula (1.0.0) se usan junto con otros agentes terapéuticos así como con agentes no terapéuticos para formar combinaciones que son realizaciones adicionales de la presente invención y que son de utilidad en el tratamiento de un número significativo de diferentes enfermedades, trastornos, y afecciones descritas en el presente documento. Dichas realizaciones comprenden uno o más compuestos de Fórmula (1.0.0) junto con uno o más de los siguientes:

(a) Inhibidores de PDE4 incluyendo inhibidores de la isoforma PDE4D;

(b) Inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO); o antagonistas de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP);

(c) Inhibidores duales de 5-lipoxigenasa (5-LO) y antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF);

(d) Antagonistas de leucotrienos (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB_4, LTC_4, LTD_4, y LTE_4;

(e) Antagonistas antihistamínicos del receptor H_1 incluyendo cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, y clorfeniramina;

(f) Antagonistas gastroprotectores del receptor H_2;

(g) Agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de los adrenorreceptores α_1 y α_2 administrados oral o tópicamente para uso descongestivo, incluyendo propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina; clorhidrato de xilometazolina, y clorhidrato de etilnorepinefrina;

(h) Agonistas de los adrenorreceptores α_1 y α_2 en combinación con

inhibodores de 5-lipoxigenasa (5-LO);

(i) Agentes anticolinérgicos incluyendo bromuro de ipratropio;

(j) Agonistas de los adrenorreceptores β_1 a β_4 incluyendo isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol;

(k) Teofilina y aminofilina;

(l) Cromoglicato sódico;

(m) Antagonistas de los receptores muscarínicos (M1, M2, y M3);

(n) Inhibidores de COX-1 (NSAID); inhibidores selectivos de COX-2 incluyendo rofecoxib; y NSAID de óxido nítrico;

(o) Miméticos del factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-1);

(p) Ciclesonida;

(q) Glucocorticoides inhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos, incluyendo flunisolida, acetonida de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, y furoato de mometasona;

(r) Inhibidores de triptasa;

(s) Antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF);

(t) Antincuerpos monoclonales contra entidades inflamatorias endógenas;

(u) IPL 576;

(v) Agentes contra el factor necrosante tumoral (TNFα) incluyendo Etanercept, Infliximab, y D2E7;

(w) DMARD incluyendo Leflunomida;

(x) Péptidos TCR;

(y) Inhibidores de la enzima convertidora de interleucina (ICE);

(z) Inhibidores de IMPDH;

(aa) Inhibidores de la molécula de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4;

(bb) Catepsinas;

(cc) Inhibidores de MAP cinasa;

(dd) Inhibidores de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa;

(ee) Antagonistas de los receptores de quinina-B_1 y B_2;

(ff) Oro en forma de grupo aurotio junto con diversos grupos hidrófilos;

(gg) Agentes inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina, azatioprina, y metotrexato;

(hh) Agentes contra la gota, por ejemplo colchicina;

(ii) Inhibidores de la xantina oxidasa; por ejemplo alopurinol;

(jj) Agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona, y benzbromarona;

(kk) Agentes antineoplásicos, especialmente fármacos antimitóticos incluyendo los alcaloides de la vinca tales como vinblastina y vincristina;

(ll) Secretagogos de la hormona del crecimiento;

(mm) Inhibidores de las metaloproteasas de matriz (MMP), es decir las estromelisinas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasas, especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11);

(nn) Factor de crecimiento transformador (TGFβ);

(oo) Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF);

(pp) Factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF);

(qq) Factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF);

(rr) Crema de capsaicina;

(ss) Agentes antieméticos incluyendo antagonistas del receptor NK-1 y D-4418; y

(tt) Antidepresivos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

10.0 Composiciones y formulaciones farmacéuticas

La descripción a continuación concierne a la manera en la que los compuestos de Fórmula (1.0.0), junto con otros agentes terapéuticos o agentes no terapéuticos cuando estos sean deseables, se combinan con lo que son en su mayoría vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales para formar formas de dosificación adecuadas para las diferentes vías de administración que se utilizan para cualquier paciente dado, así como apropiadas para la enfermedad, trastorno, o afección por la que se está tratando cualquier paciente dado.

Las vías preferidas de administración para los compuestos de Fórmula (1.0.0) son mediante formulaciones orales y en aerosol preparadas y administradas de modo convencional. A continuación se analiza adicionalmente la información detallada referente a la preparación de tales formulaciones y la forma en la que deben administrarse a un paciente que necesita tratamiento.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden uno cualquiera o más de los compuestos inhibidores descritos anteriormente de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se describe también anteriormente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las propiedades y funcionamiento esperado de tales vehículos que son bien conocidos en la técnica pertinente.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales

vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del hospedador tratado, y del modo de administración particular. Debe entenderse, sin embargo, que el régimen de dosificación y de tratamiento para un paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, y el juicio del médico que trata y la gravedad de la enfermedad particular que está siendo tratada. La cantidad de ingrediente activo puede depender también del agente terapéutico o profiláctico, si lo hubiera, con el que se coadministra el ingrediente.

Los compuestos descritos anteriormente de la presente invención pueden utilizarse en forma de ácidos, ésteres, u otras clases químicas de compuestos a los que pertenecen los compuestos descritos. También está dentro del alcance de la presente invención utilizar aquellos compuestos en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos de acuerdo con métodos descritos en detalle anteriormente y notorios en la técnica. A menudo se utiliza un ingrediente activo que comprende un compuesto de Fórmula (1.0.0) en forma de sal del mismo, especialmente cuando dicha forma salina confiere a dicho ingrediente activo propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del ingrediente activo o alguna otra forma salina de dicho ingrediente activo utilizado previamente. La forma salina farmacéuticamente aceptable de dicho ingrediente activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable a dicho ingrediente activo que no poseía previamente, y puede incluso afectar positivamente la farmacocinética de dicho ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo.

Las propiedades farmacocinéticas de dicho ingrediente activo que puede estar

afectadas favorablemente incluyen, por ejemplo, la forma en la que dicho ingrediente activo se transporta a través de las membranas celulares, que a su vez pueden afectar de forma directa y positiva la absorción, distribución, biotransformación y excreción de dicho ingrediente activo. Aunque la vía de administración de la composición farmacéutica es importante, y diversos factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar críticamente la biodisponibilidad, la solubilidad de dicho ingrediente activo depende usualmente del carácter de la forma salina particular del mismo que se utiliza. Adicionalmente, como entenderán los expertos en la técnica, una solución acuosa de dicho ingrediente activo proporcionará la absorción más rápida de dicho ingrediente activo al cuerpo de un paciente en tratamiento, mientras que las soluciones y suspensiones lipídicas, así como las formas de dosificación sólidas, darán como resultado una absorción menos lenta de dicho ingrediente activo. La ingestión oral de dicho ingrediente activo es la vía más preferida de administración por razones de seguridad, conveniencia, y economía, pero la absorción de tal forma de dosificación oral puede ser afectada adversamente por características físicas tales como polaridad, emesis provocada por la irritación de la mucosa gastrointestinal, destrucción mediante enzimas digestivas y pH reducido, absorción o propulsión irregular en presencia de alimentos u otros fármacos, y metabolismo por las enzimas de la mucosa, la flora intestinal o el hígado. La formulación de dicho ingrediente activo en formas salinas farmacéuticamente aceptables diferentes puede ser efectiva para superar o aliviar uno o más de los problemas referidos anteriormente que se dan con la absorción de formas de dosificación orales.

Entre las sales farmacéuticas referidas más arriba, las preferidas incluyen, pero sin limitación acetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isotionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato,

pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tatrato, tiomalato, tosilato, y trometamina.

Múltiples formas salinas se incluyen dentro del alcance de la presente invención donde un compuesto de la presente invención contiene más de un grupo capaz de formar tales sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de las múltiples formas salinas típicas incluyen, pero sin limitación bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato disódico, y triclorhidrato.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden uno cualquiera o más de los compuestos inhibidores anteriormente descritos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como también se describió anteriormente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable con las propiedades y funcionamiento esperado de tales vehículos que son notorios en la técnica pertinente.

El término "vehículo" según se usa en el presente documento incluye diluyentes, excipientes, adyuvantes, vehículos, solubilizantes, modificadores de la viscosidad, conservantes y otros agentes aceptables notorios para los expertos en la técnica porque proporcionan propiedades favorables a la composición farmacéutica final. Para ilustrar tales vehículos, a continuación hay un breve resumen de vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, y a continuación una descripción más detallada de los diversos tipos de ingredientes. Los vehículos típicos incluyen, pero sin limitación en modo alguno, composiciones de intercambio de iones; alúmina; estearato de aluminio; lecitina; seroproteínas; por ejemplo seroalbúmina humana; fosfatos; glicina; ácido sórbico; sorbato potásico; mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados; aceites de palma hidrogenados; agua; sales o electrolitos, por ejemplo, sulfato de

prolamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico; cloruro sódico, y sales de zinc; sílice coloidal; trisilicato magnésico; polivinilpirrolidona; sustancias con base celulósica; por ejemplo carboximetilcelulosa sódica; polietilenglicol; poliacrilatos; ceras; polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno; y lanolina.

Más particularmente, los vehículos usados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden diversas clases y especies de aditivos que son miembros seleccionados independientemente de los grupos constituidos esencialmente por los referidos en los párrafos siguientes.

Los agentes acidificantes y basificantes se añaden para obtener un pH deseado o predeterminado y comprenden agentes acidificantes, por ejemplo, ácido acético, ácido acético glacial, ácido málico, y ácido propiónico. Ácidos más fuertes como ácido clorhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico pueden usarse pero son menos preferidos. Los agentes basificantes incluyen, por ejemplo, edetol, carbonato potásico, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato sódico, e hidróxido sódico. También pueden usarse los agentes basificantes que contienen grupos amina activos, tales como dietanolamina y trolamina.

Cuando las composiciones farmacéuticas se administran en forma de aerosol a una presión significativa son necesarios los propelentes en aerosol. Tales propelentes incluyen, por ejemplo fluoroclorohidrocarburos aceptables tales como diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano, y tricloromonofluorometano; nitrógeno; o un hidrocarburo volátil tal como butano, propano, isobutano o mezclas de los mismos.

Los agentes antimicrobianos que incluyen los agentes antibacterianos, antifúngicos y antiprotozoos se añaden cuando la composición farmacéutica se aplica localmente a zonas de la piel que es probable que hayan sufrido condiciones adversas o abrasiones mantenidas o cortes que exponen la piel a infecciones por bacterias, hongos

o protozoos. Los agentes antimicrobianos incluyen compuestos tales como alcohol bencílico, clorobutanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, sorbato potásico, y ácido sórbico. Los agentes antifúngicos incluyen compuestos tales como ácido benzoico, butilparaben, etilparaben, metilparaben, propilparaben, y benzoato sódico.

Se añaden conservantes antimicrobianos a las composiciones farmacéuticas de la presente invención para protegerlas del crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos que habitualmente invaden la fase acuosa, pero en algunos casos pueden crecer también en la fase aceitosa de una composición. Por lo tanto son deseables los conservantes con solubilidad acuosa y lipídica. Los conservantes antimicrobianos adecuados incluyen, por ejemplo ésteres de alquilo de ácido *p*-hidroxibenzoico, sales de propionato, fenoxietanol, metilparaben sódico, propilparaben sódico, deshidroacetato sódico, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, derivados de hidantoína, compuestos de amonio cuaternario y polímeros catiónicos, imidazolidinilurea, diazolidinilurea, y tetracetato de etilenodiamina trisódica (EDTA). Los conservantes se emplean preferiblemente en cantidades que oscilan desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% en peso de la composición total.

Los antioxidantes se añaden para proteger todos los ingredientes de la composición farmacéutica de daños o degradación mediante los agentes oxidantes presentes en la composición misma o el entorno de uso, por ejemplo, anoxomer, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, metabisulfuro potásico, galato de propilo, octilo y dodecilo, metabisulfito sódico, dióxido de azufre, y tocoferoles.

Los agentes tamponadores se usan para mantener un pH deseado de un composición una vez establecido, de los efectos de agentes exteriores y desplazamiento de equilibrios de los componentes de la composición. El tampón puede elegirse entre

los familiares para los expertos en la técnica en la preparación de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, acetato cálcico, metafosfato potásico, fosfato potásico monobásico, y ácido tartárico.

Los agentes quelantes se usan para mantener la fortaleza iónica de la composición farmacéutica y unirse y eliminar de forma efectiva los compuestos destructivos y metales, e incluyen, por ejemplo, edetato dipotásico, edetato disódico, y ácido edético.

Los agentes dermatológicamente activos se añaden a las composiciones farmacéuticas de la presente invención cuando van a aplicarse tópicamente, e incluyen, por ejemplo, agentes para curar heridas tales como derivados peptídicos, levaduras, pantenol, hexilresorcinol, fenol, clorhidrato de tetraciclina, lamina y quinetina; retinoides para tratar el cáncer de piel, por ejemplo, retinol, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, y arotinoide; agentes antibacterianos suaves para tratar infecciones cutáneas , por ejemplo resorcinol, ácido salicílico, peróxido de benzoílo, peróxido de eritromicin-benzoílo, eritromicina, y clindamicina; agentes antifúngicos para tratar tiña corporal, tiña del pie, candidiasis y tiña versicolor, por ejemplo, griseofulvina, azoles tales como miconazol, econazol, itraconzol, fluconazol, y cetoconazol, y alilaminas tales como naftifina y terfinafina; agentes antivirales para tratar el herpes simplex cutáneo, herpes zoster, y varicela, por ejemplo, aciclovir, famciclovir, y valaciclovir; antihistaminas para tratar pruritos, dermatitis atópica y de contacto, por ejemplo difenhidramina, terfenadina, astemizol, loratadina, cetirizina, acrivastina, y temelastina; anestésicos locales para aliviar el dolor, irritación y picor, por ejemplo, benzocaína, lidocaína, dibucaína, y clorhidrato de pramoxina; analgésicos locales para aliviar el dolor y la inflamación, por ejemplo, salicilato metílico, alcanfor, mentol, y resorcinol; antisépticos tópicos para prevenir infecciones, por ejemplo cloruro de benzalconio y

povidona-yodo; y vitaminas y derivados de las mismas tales como tocoferol, acetato de tocoferol, ácido retinoico y retinol.

Los agentes de dispersión y de suspensión se usan como ayudas para la preparación de formulaciones estables e incluyen, por ejemplo, poligenina, povidona, y dióxido de silicio.

Los emolientes son agentes, preferiblemente no aceitosos y solubles en agua, que suavizan y calman la piel, especialmente la piel que se ha vuelto seca debido a la pérdida excesiva de agua. Tales agentes se usan con composiciones farmacéuticas de la presente invención que se pretende sean de aplicación tópica, e incluyen, por ejemplo aceites hidrocarbonados y ceras, ésteres de triglicéridos, monoglicéridos acetilados, ésteres de ácidos grasos C_{10}-C_{20} de metilo y otros alquilos, ácidos grasos C_{10}-C_{20}, alcoholes grasos C_{10}-C_{20}, lanolina y derivados, ésteres de alcohol polihídrico tales como polietilenglicol (200-600), ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitan, ésteres de ceras, fosfolípidos, y esteroles; agentes emulsionantes usados para la preparación de emulsiones de aceite en agua; excipientes, por ejemplo laurocapramo y monometiléter de polietilenglicol; humectantes, por ejemplo, sorbitol, glicerina y ácido hialurónico; bases de ungüentos, por ejemplo vaselina, polietilenglicol, lanolina, y poloxámero; potenciadores de la penetración, por ejemplo isosorburo dimetílico, monoetiléter de dietilglicol, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, y dimetilsulfóxido (DMSO); conservantes, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ésteres alquílicos de ácido *p*-hidroxibenzoico, derivados de hidantoína, cloruro de cetilpiridinio, propilparaben, compuestos de amonio cuaternario tales como benzoato potásico, y timerosal; agentes secuestrantes que comprenden ciclodextrinas; disolventes, por ejemplo, acetona, alcohol, hidrato de amileno, alcohol butílico, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, acetato etílico, glicerina, hexilenglicol, alcohol isopropílico, alcohol de

isoestearilo, alcohol metílico, cloruro de metileno, aceite mineral, aceite de cacahuete, ácido fosfórico, polietilenglicol, 15-estearilléter de polioxipropileno, propilenglicol, diacetato de propilenglicol, aceite de sésamo, y agua purificada; estabilizantes, por ejemplo, sacarato cálcico y timol; tensioactivos, por ejemplo cloruro de lapirio; lauret 4, es decir, α-dodecil-ω-hidroxi-poli(oxi-1,2-etanodiilo) o monododeciléter de polietilenglicol.

Los agentes emulsionantes, incluyendo agentes emulsionantes y endurecedores y adyuvantes de emulsión, se usan para preparar emulsiones de aceite en agua cuando éstas forman la base de las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Tales agentes emulsionantes incluyen, por ejemplo, emulsionantes no iónicos tales como alcoholes grasos C_{10}-C_{20} y dichos alcoholes grasos condensados con 2 a 20 moles de óxido de etileno u óxido de propileno, alquil(C_6-C_{12})fenoles condensados con 2 a 20 moles de óxido de etileno, mono- y diésteres ácidos grasos C_{10}-C_{20} de etilenglicol, monoglicérido de ácidos grasos C_{10}-C_{20}, dietilenglicol, polietilenglicoles de PM 200-6000, polipropilenglicoles de PM 200-3000, y en particular sorbitol, sorbitan, polioxietilensorbitol, polioxietilensorbitan, ésteres de cera hidrófila, alcohol cetoestearílico, alcohol oleílico, alcoholes de lanolina, colesterol, mono- y di-glicéridos, monoestearato de glicerilo, monoestearato de polietilenglicol, ésters mono- y diesteáricos mixtos de etilenglicol y polioxietilenglicol, monoestearato de propilenglicol, e hidroxipropilcelulosa. Agentes emulsionantes que contienen grupos amina activos pueden usarse también y típicamente incluyen emulsionantes aniónicos tales como jabones de ácidos grasos, por ejemplo, jabones de sodio, potasio y trietanolamina de ácidos grasos C_{10}-C_{20}; alquil(C_{10}-C_{30})sulfatos de metales alcalinos amonio o amonio sustituido, alquil(C_{10}-C_{30})sulfonatos, y alquil(C_{10}-C_{50})etoxietersulfonatos. Otros agentes emulsionantes adecuados incluyen aceite de

castor y aceite de castor hidrogenado; lecitina; y polímeros de ácido 2-propenoico junto con polímeros de ácido acrílico, tanto entrecruzados con aliléteres de sacarosa y/o pentaeritritol, con viscosidades variables e identificados mediante los nombres de productos carbómero 910, 934, 934P, 940, 941, y 1342. Pueden usarse también los emulsionantes catiónicos que tienen grupos amina activos, incluyendo aquellos basados en compuestos de amonio cuaternario, morfolinio y piridinio. De forma similar, pueden usarse los emulsionantes anfóteros que tienen grupos amina activos, tales como cocobetaínas, óxido de laurildimetilamina y cocoilimidazolina. Los agentes emulsionantes y endurecedores útiles incluyen también alcohol cetílico y estearato sódico; y adyuvantes de la emulsión tales como ácido oléico, ácido esteárico, y alcohol estearílico.

Los excipientes incluyen, por ejemplo laurocapramo y monometiléter de polietilenglicol.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención debe aplicarse tópicamente, pueden usarse potenciadores de la penetración, que incluyen, por ejemplo isosorburo dimetílico, monoetiléter de dietil-glicol, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, y deimetilsulfóxido (DMSO). Tales composiciones incluirán también típicamente bases de ungüentos, por ejemplo, vaselina, polietilenglicol, lanolina, y poloxámero, que es un copolímero de bloque de polioxietileno y polioxipropileno, que puede servir también como agente tensioactivo o emulsionante.

Los conservantes se usan para proteger las composiciones farmacéuticas de la presente invención del ataque degradante de microorganismos ambientales, e incluyen, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ésteres alquílicos de ácido *p*-hidroxibenzoico, derivados de hidantoína, cloruro de imidazolidinilo, monotioglicerol, fenol, fenoxietanol, metilparaben, imidazolidinilurea, deshidroacetato

sódico, propilparaben, compuestos de amonio cuaternario, especialmente polímeros tales como cloruro de polixetonio, benzoato potásico, formaldehidosulfoxilato sódico, propionato sódico, y timerosal.

Los agentes secuestrantes se usan para mejorar la estabilidad de las composiciones farmacéuticas de la presente invención e incluyen, por ejemplo, las ciclodextrinas que son una familia de oligosacáridos cíclicos naturales capaces de formar complejos de inclusión con una variedad de materiales, y son de tamaños de anillos variables, denominándose comúnmente aquellos que tienen residuos de glucosa en las posiciones 6, 7 y 8 en un anillo α-ciclodextrinas, β-ciclodextrinas, y γ-ciclodextrinas, respectivamente. Las ciclodextrinas adecuadas incluyen, por ejemplo α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrinas, δ-ciclodextrina y ciclodextrinas cationizadas.

Los disolventes que pueden usarse para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, por ejemplo acetona, alcohol, hidrato de amileno, alcohol butílico, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, acetato etílico, glicerina, hexilenglicol, alcohol isopropílico, alcohol isoestearílico, alcohol metílico, cloruro de metileno, aceite mineral, aceite de cacahuete, ácido fosfórico, polietilenglicol, 15-estariléter de polioxipropileno, propilenglicol, diacetato de propilenglicol, aceite de sésamo, y agua purificada.

Los estabilizantes que son adecuados para su uso incluyen, por ejemplo, sacarato cálcico y timol.

Los agentes endurecedores se usan típicamente en formulaciones para aplicaciones tópicas para proporcionar una viscosidad y características de manejo deseadas e incluyen, por ejemplo cera de cetilésteres, alcohol de miristilo, parafina, parafina sintética, cera emulsionante, cera microcristalina, cera blanca y cera amarilla.

Los azúcares se usan a menudo para conferir una variedad de características deseadas a las composiciones farmacéuticas de la presente invención y para mejorar los resultados obtenidos, e incluyen, por ejemplo, monosacáridos, disacáridos, y polisacáridos tales como glucosa, xilosa, fructosa, reosa, ribosa, pentosa, arabinosa, alosa, talosa, altrosa, manosa, galactosa, lactosa, sacarosa, eritrosa, gliceraldehído, o cualquier combinación de las mismas.

Los tensioactivos se emplean para proporcionar estabilidad a las composiciones farmacéuticas con multicomponentes de la presente invención, mejoran las propiedades existentes de esas composiciones, y confieren características nuevas deseables a dichas composiciones. Los tensioactivos se unas como agentes humectantes, agentes antiespumantes, para reducir la tensión superficial del agua, y como emulsionantes, agentes dispersantes, y penetrantes, e incluyen, por ejemplo, cloruro de lapirio; lauret 4, es decir, α-dodecil-ω-hidroxi-poli(oxi-1,2-etanodiilo) o monododeciléter de polietilenglicol; lauret 9, es decir una mezcla de monododeciléteres de poletilenglicol con una media de aproximadamente 9 grupos de óxido de etileno por molécula; monoetanolamina; nonoxinol 4, 9 y 10, es decir, mono(*p*-nonilfenil)éter de polietilenglicol; nonoxinol 15, es decir α-(*p*-nonilfenil)-ω-hidroxipenta-deca(oxietileno); nonoxinol 30, es decir α-(*p*-nonilfenil)-ω-hidroxitriaconta(oxietileno); poloxaleno, es decir, polímero no iónico del tipo de polietilen-polipropilenglicol, PM = aprox. 3000; poloxamer, mencionado en el análisis de bases de ungüentos más arriba; estearato 8, 40 y 50 de polioxilo, es decir, poli(oxi-1,2-etanodiilo), α-hidro-ω-hidroxi-; octadecanoato; oleiléter 10 de polioxilo, es decir, poli(oxi-1,2-etanodiilo), α-[(Z)-9-octadecenil-ω-hidroxi-; polisorbato 20, es decir, sorbitan, monododecanoato, poli(oxi-1,2-etanodiilo); polisorbato 40, es decir, sorbitan, monohexadecanoato, poli(oxi-1,2-etnodiilo); polisorbato 60, es decir, sorbitan, monooctadecanoato, poli(oxi-1,2-

etnodiilo); polisorbato 65, es decir, sorbitan, trioctadecanoato, poli(oxi-1,2-etanodiilo); polisorbato 80, es decir, sorbitan,mono-9-monodecenoato, poli(oxi-1,2-etanodiilo); polisorbato 85, es decir, sorbitan, tri-9-octadecenoato, poli(oxi-1,2-etanodiilo); laurilsulfato sódico; monolaurato de sorbitan,; monooleato de sorbitan; monopalmitato de sorbitan; monoestearato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan; trioleato de sorbitan; y triestearato de sorbitan.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse usando metodología muy sencilla que es bien entendida por los expertos habituales en la técnica. Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención son soluciones acuosas simples y/o soluciones en otros disolventes, los diversos componentes de la composición global se juntan en cualquier orden práctico, que vendrá dictado mayormente por las consideraciones de conveniencia. Aquellos componentes que tengan una solubilidad reducida en agua, pero una solubilidad suficiente en el mismo codisolvente con agua, pueden disolverse todos en dicho codisolvente, después de lo cual la solución de codisolvente se añadirá a la porción de agua del vehículo donde los solutos se disolverán en el agua. Para ayudar a este proceso de dispersión/solución, puede emplearse un tensioactivo.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención deben estar en forma de emulsiones, los componentes de las composiciones farmacéuticas se juntarán de acuerdo con los siguientes métodos generales. La fase acuosa continua se calienta primero a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60° a aproximadamente 95°, preferiblemente de aproximadamente 70° a aproximadamente 85°C, dependiendo la elección de la temperatura de las propiedades físicas y químicas de los componentes que forman la emulsión de aceite en agua. Una vez que la fase acuosa continua ha alcanzado su temperatura seleccionada, los componentes de la composición final a añadir en esta

etapa se mezclan con el agua y se dispersan en ella agitando a gran velocidad. Después, la temperatura del agua se devuelve aproximadamente a su nivel original, después de lo cual los componentes de la composición que comprenden la siguiente etapa se añaden a la mezcla de la composición con agitación moderada y continúa el mezclado desde aproximadamente 5 a aproximadamente 60 minutos, preferiblemente aproximadamente de 10 a aproximadamente 30 minutos, dependiendo de los componentes de las dos primeras etapas. A partir de entonces, la mezcla de la composición se enfría de forma pasiva o activa aproximadamente de 20° a aproximadamente 55°C para la adición de cualquier componente en las etapas que quedan, después de lo cual se añade el agua en cantidad suficiente para alcanzar su concentración predeterminada original en la composición global.

De acuerdo con la presente invención, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de preparación inyectable estéril, por ejemplo una suspensión estéril inyectable acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación estéril inyectable puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónico. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles, fijos como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son de utilidad en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de castor, especialmente en sus versiones

polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones en aceite pueden contener también un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como alcohol *Rh*, HCIX o alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse oralmente en cualquier forma de dosificación aceptable oralmente incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o diluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato magnésico, se añaden también típicamente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes de utilidad incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse también ciertos agentes edulcorantes, aromas o colorantes. De forma alternativa, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Éstos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse también por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades oculares, cutáneas, o del tubo digestivo inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada uno de estos órganos o áreas.

La aplicación tópica para el tubo intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal, como se describe anteriormente, o en una

formulación en enema adecuada. Pueden usarse también los parches transdérmicos activos tópicamente.

Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento adecuado que contiene el ingrediente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, compuestos de propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De forma alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitan, polisorbato, cera de cetilésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Las composiciones farmacéuticas dentro del alcance de la presente invención incluyen aquellas en las que la cantidad terapéuticamente efectiva de un ingrediente activo que comprende un compuesto de la presente invención requerido para tratar o prevenir enfermedades, trastornos, y afecciones mediadas o asociadas a la modulación de PDE4, especialmente la actividad de PDE4D según se describe en el presente documento, se proporciona en una forma de dosificación adecuada para la administración sistémica. Tal composición farmacéutica contendrá dicho ingrediente activo en forma líquida adecuada para la administración mediante: (1) inyección o con infusión con que es intraarterial, intra o transdérmica, subcutánea, intramuscular, intraespinal, intratecal, o intravenosa, en la que dicho ingrediente activo: (a) está contenido en solución en forma de soluto; (b) está contenido en la fase discontinua de una emulsión o la fase discontinua de una emulsión inversa que se invierte al inyectar o

infundir, conteniendo dichas emulsiones agentes emulsionantes adecuados; o (c) está contenido en una suspensión en forma de sólido suspendido en forma coloidal o microparticulada, conteniendo dicha suspensión agentes de suspensión adecuados; (2) inyección o infusión en tejidos o cavidades corporales adecuados en forma de depósito, en la que dicha composición proporciona el almacenamiento de dicho ingrediente activo y después la liberación retardada, mantenida, y/o controlada de dicho ingrediente activo para su distribución sistémica; (3) instilación, inhalación o insuflación en tejidos o cavidades corporales adecuadas de dicha composición farmacéutica en forma sólida adecuada, donde dicho ingrediente activo: (a) está contenido en una composición implantada sólida que proporciona la liberación retardada, mantenida y/o controlada de dicho ingrediente activo; (b) está contenida en una composición de partículas para ser inhalada a los pulmones; o (c) está contenida en una composición de partículas para ser sopladas en tejidos o cavidades corporales adecuados, proporcionando dicha composición liberación retardada, mantenida y/o controlada de dicho ingrediente activo; o (4) ingestión de dicha composición farmacéutica en una forma sólida o líquida adecuada para la administración peroral de dicho ingrediente activo, donde dicho ingrediente activo está contenido en una forma de dosificación sólida; o (b) está contendido en una forma de dosificación líquida.

Las formas de dosificación particulares de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente incluyen (1) supositorios como un tipo especial de implante, que comprenden bases que son sólidas a temperatura ambiente pero que se funden a la temperatura corporal, liberando lentamente el ingrediente activo con el que están impregnados al tejido corporal que los rodea, donde el ingrediente activo se absorbe y se transporta para efectuar una administración sistémica; (2) formas de dosificación perorales sólidas seleccionadas del grupo constituido por (a) comprimidos cápsulas,

comprimidos oblongos, pastillas, tabletas, y multipartículas orales de liberación retardada; (b) comprimidos de recubrimiento entérico y cápsulas que evitan la liberación y absorción en el estómago para facilitar la administración distal al estómago del paciente en tratamiento; (c) comprimidos, cápsulas y micropartículas orales de liberación mantenida, que proporcionan la administración sistémica del ingrediente activo de forma controlada hasta un periodo de 24 horas; (d) comprimidos de disolución rápida; (e) soluciones encapsuladas; (f) una pasta oral; (g) una forma granular incorporada o para ser incorporada a la comida de un paciente en tratamiento; y (h) formas de dosificación perorales líquidas seleccionadas del grupo constituido por soluciones, suspensiones, emulsiones, emulsiones inversas, elixires, extractos, tinturas, y concentrados.

Las composiciones farmacéuticas dentro del alcance de la presente invención incluyen aquellas en las que la cantidad terapéuticamente efectiva de un ingrediente activo que comprende un compuesto de la presente invención requerido para tratar o prevenir enfermedades, trastornos, y afecciones medidas o asociadas a la modulación de PDE4, especialmente la actividad de PDE4D como se describe en el presente documento se proporciona en una forma de dosificación adecuada para la administración local a un paciente en tratamiento, en la que dicha composición farmacéutica contiene dicho ingrediente activo en forma líquida adecuada para administrar dicho ingrediente activo mediante: (1) inyección o infusión en un sitio local que es intraarterial, intraarticular, intracondrial, intracostal, intracística, intra o transdérmica, intrafasicular, intraligamentosa, intramedular, intramuscular, intranasal, intraneural, intraocular, es decir, administración oftálmica, intraosteal, intrapélvica, intrapericárdica, intraespinal, intraesternal, intrasinovial, intratarsiano, o intratecal; incluyendo componentes que proporcionan liberación retardada, liberación controlada,

y/o liberación mantenida de dicho ingrediente activo en dicho sitio local; donde se contiene dicho ingrediente activo: (a) en solución un como soluto; (b) en la fase discontinua de una emulsión, o la fase discontinua de una emulsión inversa que se invierte al inyectar o infundir, conteniendo dichas emulsiones agentes emulsionantes adecuados; o (c) en una suspensión en forma de sólido suspendido en forma coloidal o de micropartícula, conteniendo dicha suspensión agentes de suspensión adecuados; o (2) inyección o infusión en forma de depósito para administrar dicho ingrediente activo a dicho sitio local; en la que dicha composición proporciona el almacenamiento de dicho ingrediente activo y después la liberación retardada, mantenida y/o controlada de dicho ingrediente activo a dicho sitio local, y en la que dicha composición también incluye componentes que aseguran que dicho ingrediente activo tiene predominantemente un actividad local, con poca actividad sistémica transferida; o en la que dicha composición farmacéutica contiene dicho ingrediente activo en forma sólida adecuada para administrar dicho inhibidor por: (3) instilación, inhalación o insuflación a dicho sitio local, donde está contenido dicho ingrediente activo: (a) en una composición implantada sólida que se instala en dicho sitio local, proporcionando opcionalmente dicha composición liberación retardada, mantenida y/o controlada de dicho ingrediente activo a dicho sitio local; (b) en una composición en partículas que se inhala a un sitio local que comprende los pulmones; o (c) en una composición en partículas que se sopla a un sitio local, donde dicha composición incluye componentes que aseguran que dicho ingrediente activo tiene predominantemente actividad local, con una actividad sistémica transferida insignificante, y que opcionalmente proporciona una liberación retardada, mantenida y/o controlada de dicho ingrediente activo a dicho sitio local. Para el uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en forma de suspensión micronizada en solución salina isotónica con pH ajustado estéril, o, preferiblemente, en

forma de soluciones en solución salina estéril con pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. De forma alternativa, para el uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse también mediante aerosol nasal o inhalación a través del uso de un nebulizador, un inhalador de polvo seco o un inhalador dosificador. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas notorias en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse en forma de soluciones en solución salino, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, hidrofluorocarbonos, y/o otros agentes convencionales solubilizantes o dispersantes.

Como ya se ha mencionado, los ingredientes activos de Fórmula (1.0.0) de la presente invención pueden administrarse sistémicamente a un paciente a tratar en forma de composición farmacéutica en forma líquida adecuada mediante inyección o infusión. Hay numerosos sitios y sistemas de órganos en el cuerpo de un paciente que permitirán que la composición farmacéutica formulada adecuadamente, una vez inyectada o infundida, se distribuya por todo el cuerpo y todos los sistemas de órganos del paciente tratado. Una inyección es una dosis única de la composición farmacéutica que se fuerza, habitualmente con una jeringuilla, al tejido implicado. Los tipos más comunes de inyecciones son intramuscular, intravenosa, y subcutánea. Por el contrario, una infusión es la introducción gradual de la composición farmacéutica al tejido implicado. El tipo más común de infusión es la intravenosa. Otros tipos de inyección o infusión comprenden la intraarterial, intra o transdérmica (incluyendo subcutánea), o intraespinal especialmente intratecal. En estas composiciones farmacéuticas líquidas, el ingrediente activo puede estar contenido en solución como el soluto. Este es el tipo más común y

más preferido de cada composición, pero requiere un ingrediente activo en forma salina que tenga una solubilidad acuosa razonablemente buena. Agua (o solución salina) es, con mucho, el disolvente preferido para tales composiciones. Ocasionalmente pueden utilizarse soluciones supersaturadas, pero éstas presentan problemas de estabilidad que las hacen poco prácticas para su uso diario.

Si no es posible obtener una forma de algún compuesto de Fórmula (1.0.0) que cumpla el grado de solubilidad acuosa requerido, como puede suceder a veces, está dentro de la técnica del experto preparar una emulsión, que es una dispersión de glóbulos pequeños de un líquido, la fase discontinua o interna, a través de un segundo líquido, la fase continua o externa, con la que es inmiscible. Los dos líquidos se mantienen en un estado emulsionado mediante el uso de emulsionantes que son farmacéuticamente aceptables. Así, si el ingrediente activo es un aceite insoluble en agua, puede administrarse en una emulsión de la que es la fase discontinua. También puede usarse una emulsión cuando el ingrediente activo es insoluble en agua pero puede disolverse en un disolvente que es inmiscible en agua. Aunque el ingrediente activo se usaría más habitualmente como fase discontinua o interna de lo que se denomina emulsión de aceite en agua, puede usarse también como fase discontinua o interna de una emulsión inversa, que se denomina comúnmente emulsión de agua en aceite. Aquí el ingrediente activo es soluble en agua y podría administrarse como solución acuosa simple. Sin embargo, las emulsiones inversas se invierten al inyectar o infundir en un medio acuoso tal como la sangre, y ofrecen la ventaja de proporcionar una dispersión más rápida y eficiente del ingrediente activo en ese medio acuoso que puede obtenerse usando una solución acuosa. Las emulsiones inversas se preparan usando agentes emulsionantes adecuados, farmacéuticamente aceptables, notorios en la técnica. Cuando el ingrediente activo tiene una solubilidad en agua limitada, puede administrarse

también como sólido suspendido en forma coloidal o de micropartículas en una suspensión preparada usando agentes de suspensión adecuados, farmacéuticamente aceptables. Los sólidos suspendidos que contienen el ingrediente activo pueden formularse también como composiciones de liberación retardada, mantenida y/o controlada.

Aunque la administración sistémica se realizará más frecuentemente mediante inyección o infusión de un líquido, hay muchas situaciones en las que será ventajoso o incluso necesario administrar el ingrediente activo en forma de sólido. La administración sistémica de los sólidos se realiza por instilación inhalación o insuflación de una composición farmacéutica en una forma sólida adecuada que contenga el ingrediente activo. La instalación del ingrediente activo puede suponer la instalación de una composición sólida implantada en tejidos o cavidades corporales adecuadas. El implante puede comprender una matriz de materiales biocompatibles y bioerosionables en los que las partículas de un ingrediente activo sólido se dispersan, o en el que, posiblemente, están atrapados glóbulos o células aisladas de un ingrediente activo líquido. De forma deseable, la matriz se desintegrará y será absorbida por el cuerpo. La composición de la matriz se selecciona también preferiblemente para proporcionar una liberación retardada, mantenida y/o controlada del ingrediente activo durante periodos de tiempo prolongados, incluso hasta varios meses.

El término "implante" más a menudo denota una composición farmacéutica sólida que contiene el ingrediente activo, mientras que el término "depósito" habitualmente implica una composición farmacéutica líquida que contiene el ingrediente activo, que se deposita en cualquier tejido o cavidad corporal adecuado para formar un almacen o reserva que lentamente migra hacia los tejidos y órganos que lo rodean y eventualmente se distribuye sistémicamente. Sin embargo, estas distinciones

son se siguen estrictamente en la técnica, y en consecuencia se contempla que se incluyen dentro del alcance de la presente invención los implantes líquidos y los depósitos sólidos, e incluso formas sólidas y líquidas mixtas de ambos. Los supositorios pueden considerarse un tipo de implante, dado que comprenden bases que son sólidas a temperatura ambiente pero que se funden a la temperatura corporal del paciente, liberando lentamente el ingrediente activo con el que están impregnados al tejido corporal del paciente, donde el ingrediente activo se absorbe y se transporta para efectuar una administración sistémica.

La administración sistémica puede lograrse también mediante inhalación o insuflación de un polvo, es decir, una composición en partículas que contiene el ingrediente activo. Por ejemplo, el ingrediente activo en forma de polvo puede inhalarse a los pulmones usando dispositivos convencionales para formar aerosoles de formulaciones con partículas. El ingrediente activo como formulación de partículas puede administrarse también por insuflación, es decir, soplada o dispersada de otro modo en tejidos o cavidades corporales adecuadas por simple espolvoreado o usando dispositivos convencionales para formar aerosoles con formulaciones de partículas. Estas composiciones de partículas pueden formularse también para proporcionar una liberación retardada, mantenida y/o controlada de dicho ingrediente activo de acuerdo con principios bien entendidos y materiales conocidos.

Otros medios de administración sistémica que pueden utilizar los ingrediente activos de la presente invención en forma líquida o sólida incluyen las vías transdérmica, intranasal, y oftálmica. En particular, pueden prepararse parches transdérmicos de acuerdo con tecnología de administración de fármacos notoria y aplicarse a la piel de un paciente a tratar, y a partir de ese momento el agente activo debido a sus características de solubilidad formulada migra a través de la epidermis a

las capas dérmicas de la piel del paciente donde se absorbe como parte de la circulación general del paciente, finalmente proporcionando una distribución sistémica del ingrediente activo durante un periodo de tiempo extenso deseado. También se incluyen los implantes que se colocan por debajo de la capa de la epidermis de la piel, es decir, entre la epidermis y la dermis de la piel del paciente tratado. Un implante así se formulará de acuerdo con principios y materiales usados bien conocidos comúnmente en esta tecnología de administración, y pueden prepararse de tal forma que proporcionen una liberación controlada, mantenida, y/o retardada del ingrediente activo a la circulación sistémica del paciente. Tales implantes subepidérmicos (subcuticulares) proporcionan la misma facilidad de instalación y eficacia de administración que los parches transdérmicos, pero sin la limitación de estar sujetos a degradación, deterioro o retirada accidental como consecuencia de estar expuesto sobre la capa superior de la piel del paciente.

En la descripción anterior de composiciones farmacéuticas que contienen un ingrediente activo de Fórmula (1.0.0), se han usado las expresiones equivalentes: "administración", "administración de", "administrando", y "administrando una" con respecto a dichas composiciones farmacéuticas. Empleadas como tal, se pretende que estas expresiones signifiquen proporcionar a un paciente que necesite tratamiento una composición farmacéutica de la presente invención mediante cualquiera de las vías de administración descritas en el presente documento, en la que el ingrediente activo es un compuesto de Fórmula (1.0.0) o un profármaco, derivado, o metabolito del mismo que es de utilidad en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección mediada o asociada a la modulación de la actividad de la PDE4, especialmente de la actividad de la PDE4D en dicho paciente. En consecuencia, se incluye en el alcance de la presente invención cualquier otro compuesto que, al ser administrado a un paciente, puede

directa o indirectamente proporcionar un compuesto de Fórmula (1.0.0). Tales compuestos se reconocen como profármacos, y hay disponibles numerosos métodos establecidos para preparar tales formas de profármacos de los compuestos de Fórmula (1.0.0).

La dosificación y la posología de los compuestos de Fórmula (1.0.0) efectivas para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno, o afección mediada o asociada a la modulación de la actividad de la PDE4, especialmente de la PDE4D dependerá de varios factores, tales como la naturaleza del inhibidor, el tamaño del paciente, el objetivo del tratamiento, la naturaleza de la patología a tratar, la composición farmacéutica específica usada, y las observaciones y conclusiones del médico que trata.

Por ejemplo, cuando la forma de dosificación es oral, por ejemplo un comprimido o cápsula, los niveles de dosificación adecuados de los compuestos de Fórmula (1.0.0) estarán entre aproximadamente 0,1 μg/kg y aproximadamente 50,0 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente entre aproximadamente 5,0 μg/kg y aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal al día, más preferiblemente entre aproximadamente 10,0 μg/kg y aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal al día, y más preferiblemente entre aproximadamente 20,0 μg/kg y aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día del ingrediente activo.

Cuando la forma de dosificación se administra tópicamente a los bronquios y pulmones, por ejemplo mediante un inhalador de polvo o nebulizador, los niveles de dosificación adecuados de los compuestos de Fórmula (1.0.0) estarán entre aproximadamente 0,001 μg/kg y aproximadamente 10,0 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 μg/kg y aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día, más preferiblemente entre aproximadamente 1,0 μg/kg y aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal al día, y más preferiblemente entre

aproximadamente 2,0 µg/kg y aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal al día del ingrediente activo.

Usando los pesos corporales representativos de 10 kg y 100 kg para ilustrar el intervalo de dosificaciones tópicas en aerosol diarias que pueden usarse como se describe anteriormente, los niveles de dosificación adecuados de los compuestos de Fórmula (1.0.0) estarán entre aproximadamente 1,0 - 10,0 µg y 500,0 - 5000,0 mg al día, preferiblemente entre aproximadamente 5,0 - 50,0 µg y 5,0 - 50, 0 mg al día, más preferiblemente entre aproximadamente 100,0 - 1000,0 µg y 10,0 - 100,0 mg al día, y más preferiblemente entre aproximadamente 200,0 - 2000,0 µg y aproximadamente 5,0 - 50,0 mg al día de ingrediente activo que comprende un compuesto de Fórmula (1.0.0). Estos intervalos de cantidades de dosificación representan las cantidades de dosificación totales del ingrediente activo al día para un paciente dado. El número de veces al día que se administra una dosis dependerá de factores farmacológicos y farmacocinéticos tales como la semivida del ingrediente activo, que refleja su velocidad de catabolismo y eliminación, así como los niveles mínimo y óptimo en plasma sanguíneo u otros fluidos corporales de dicho ingrediente activo logrados en el paciente que son necesarios para la eficacia terapéutica.

Deben considerarse otros numerosos factores para decidir el número de dosis al día y la cantidad de ingrediente activo por dosis que se administrará. No siendo el factor menos importante de esos otros factores la respuesta del paciente tratado. Así, por ejemplo, cuando el ingrediente activo se usa para tratar o prevenir el asma, y se administra por vía tópica mediante inhalación del aerosol a los pulmones, se administrarán de una a cuatro dosis que consisten en activaciones de un dispositivo de administración, es decir, "puffs" de un inhalador al día, conteniendo cada dosis de aproximadamente 50,0 µg a aproximadamente 10,0 mg de ingrediente activo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

11.0 Preparaciones y Ejemplos de trabajo

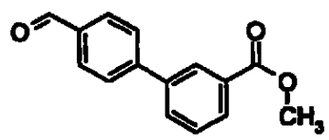
A continuación se incluye una descripción de numerosas preparaciones por las que se hacen intermedios usados para preparar compuestos específicos de Fórmula (1.0.0). También se incluyen numerosos ejemplos que muestran la preparación de compuestos específicos de Fórmula (1.0.0). Se pretende que estas Preparaciones y Ejemplos ilustren adicionalmente los compuestos y procesos de la presente invención de acuerdo con los que pueden ser preparados fácilmente por los expertos en la técnica. Los expertos en la técnica serán conscientes de muchos otros procesos adecuados que hay disponibles también, así como de variaciones aceptables en los procesos descritos a continuación.

La descripción a continuación tiene el fin de ilustrar la presente invención y no se pretende en modo alguno que cree limitaciones, expresas o implicadas, sobre el alcance de la presente invención. Las reivindicaciones anexas al presente documento tienen el fin de referir la presente invención, de expresar el alcance contemplado de la misma, y de señalar los particulares de la misma.

En las siguientes preparaciones, se hicieron caracterizaciones analíticas de los compuestos preparados mediante análisis por espectroscopia de masas determinadas por EMCG, IPMA, IQPA o termopulverización. Todos los espectros de RMN ^{1}H se obtuvieron con un instrumento a 400 MHz.

Preparación 1

Éster metílico del ácido 4'-formilbifenil-3-carboxílico de Fórmula (9.0.1):



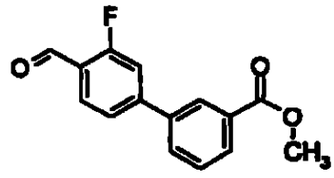
(9.0.1)

Se calentó a 80°C durante 4 horas una mezcla de 2,0 g (9,3 mmol) 3-bromobenzoato de metilo, 1,5 g (10,2 mmol) de ácido 4-formilbencenobórico y 537 mg (0,47 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio en 14 ml (27,9 mmol) de Na_2CO_3 2 M y 15 ml de dimetoxietano. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo después se lavaron sucesivamente con NaOH 1 N, HCl 1 N, agua, salmuera y después se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a vacío para dar un aceite. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:5) dio 1,6 g de éster metílico del ácido 4'-formilbifenil-3-carboxílico en forma de aceite.

EM (m/z): 240 (M^+, 100).

Preparación 2

Éster metílico del ácido 3'-fluoro-4'-formil-bifenil-3-carboxílico de Fórmula (9.0.2):



(9.0.2)

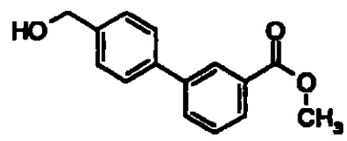
Se calentó a 80°C durante 4 horas una mezcla de 2,0 g (9,85 mmol) de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído, 2,8 g (10,8 mmol de bis(pinacolato)diboro, 2,9 g (29,6 mmol) de

acetato potásico y 216 mg (0,3 mmol) de dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno paladio en 60 ml de dimetilformamida. La mezcla se enfrió y se añadieron 4,2 g (19,7 mmol) de 3-bromobenzoato metílico y 216 mg (0,3 mmol) de dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno paladio y la mezcla se calentó a 80ºC durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo después se lavaron sucesivamente con NaOH 1 N, HCl 1 N, agua, salmuera y después se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a vacío para dar un aceite. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:5) dio 1,4 g de éster metílico del ácido 3'-fluoro-4'-formilbifenil-3-carboxílico en forma de aceite.

EM (m/z): 258 (M^+, 100).

Preparación 3

Éster metílico del ácido 4'-hidroximetilbifenil-3-carboxílico de Fórmula (9.0.3):



(5.0.3)

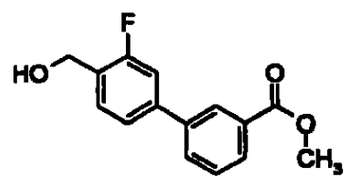
A una mezcla en agitación de 1,56 g (6,5 mmol) de éster metílico del ácido 4'-formilbifenil-3-carboxílico en 30 ml de metanol a 0ºC se añadieron 307 mg (8,1 mmol) de borohidruro sódico. La mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora, después se inactivó con solución de cloruro amónico saturado. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo después se lavaron sucesivamente con agua, salmuera y después se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a vacío para dar un aceite. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:5) dio 1,5 g de éster metílico del ácido 4'-hidroximetil-bifenil-3-

carboxílico en forma de aceite.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,3 (dd, 1H, J = 2, 3 Hz), 8,0 (ddd, 1 H, J = 1, 3, 8 Hz), 7,8 (m, 1 H), 7,6 (ddd, 2 H, J = 2, 4, 8 Hz), 7,5 (m, 3 H), 4,7 (d, 2 H, J = 6 Hz), 3,9 (s, 3 H).

Preparación 4

Éster metílico del ácido 3'-fluoro-4'-hidroximetil-bifenil-3-carboxílico de Fórmula (9.0.4):

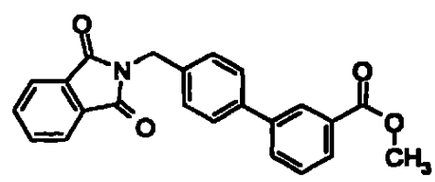


(9.0.4)

Este compuesto se preparó a partir de éster metílico del ácido 3'-fluoro-4'-formilbifenil-3-carboxílico de forma análoga a la Preparación 3.

Preparación 5

Éster metílico del ácido 4'-[1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil]-bifenil-3-carboxílico de Fórmula (9.0.5):



(9.0.5)

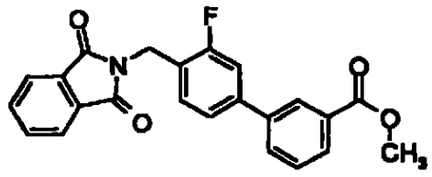
A una mezcla en agitación de 1,4 g (5,8 mmol) de éster metílico del ácido 4'-hidroximetilbifenil-3-carboxílico, 1,0 g (6,9 mmol) de ftalimida y 1,8 g (6,9 mmol) de

trifenilfosfina en 25 ml de tetrahidrofurano a 0ºC se añadió 1,2 ml (7,5 mmol) de dietilazodicarboxilato. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo después se lavaron sucesivamente con NaOH 1 N, HCl 1 N, agua, salmuera y después se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a vacío para dar un solido. La trituración con éter dietílico dio 3,0g. éster metílico del ácido 4'-[1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil]-bifenil-3-carboxílico en forma de un sólido.

EM (m/z): 371 (M^+, 100).

Preparación 6

Éster metílico del ácido 4'-[1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil]-3'-fluorobifenil-3-carboxílico de Fórmula (9.0.6):



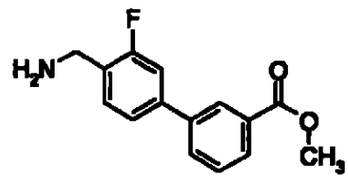
(9.0.6)

Este compuesto se preparó a partir de éster metílico del ácido 3'-fluoro-4'-hidroximetilbifenil-3-carboxílico de forma análoga a la Preparación 5.

EM (m/z): 389 (M^+, 100).

Preparación 7

Éster metílico del ácido 4'-aminometil-3'-fluorobifenil-3-carboxílico de Fórmula (9.0.7):



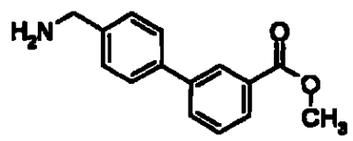
(9.0.7)

A una mezcla en agitación de 832 mg (2,14 mmol) de éster metílico del ácido 4'-[1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil]3'fluoro-bifenil-3-carboxílico en 20 ml de metanol y 10 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente se añadieron 0,2 ml (6,42 mmol) de hidrato de hidracina. La mezcla se agitó durante 18 horas y se filtró el precipitado resultante. El volumen de filtrado se redujo a vacío y se vertió sobre HCl 0,5 N y se lavó con éter dietílico. El extracto acuoso se basificó con NaOH 6 H a pH 10 y después se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo después se lavaron sucesivamente con agua, salmuera y después se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a vacío para dar 400 mg de de éster metílico del ácido 4'-aminometil-3'-fluorobifenil-3-carboxílico en forma de aceite.

EM (m/z): 258 (M^+, 100).

Preparación 8

Éster metílico del ácido 4'-aminometilbifenil-3-carboxílico de Fórmula (9.0.8):



(9.0.8)

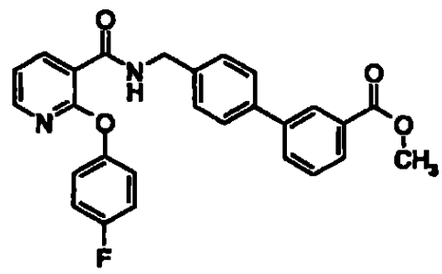
Este compuesto se preparó a partir de éster metílico del ácido 4'-[1,3-dioxo-1,3-

dihidroisoindol-2-ilmetil]bifenil-3-carboxílico de forma análoga a la Preparación 7.

EM (m/z): 241 (M^+, 60), 240(100).

Preparación 9

Éster metílico del ácido 4'-[[[2-[4-fluorofenoxi]piridin-3-carbonil]amino]metil]bifenil-3-carboxílico de Fórmula (9.0.9):



(9.0.9)

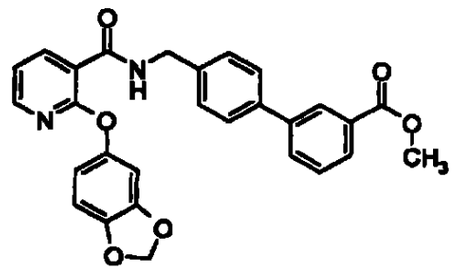
A una solución en agitación de 290 mg (1,24 mmol) de ácido 2-[4-fluorofenoxi]-nicotínico, 300 mg (1,24 mmol) de éster metílico del ácido 4'-aminometil-bifenil-3-carboxílico y 184 mg (1,36 mmol) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol en 10 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente se añadieron 285 mg (1,49 mmol) de clorhidrato de 1-[3-[dimetilamino]propil]-3-etilcarbodiimida. La mezcla se agitó temperatura ambiente durante 18 horas, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo después se lavaron sucesivamente con NaOH 1 N, agua, salmuera y después se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a vacío para dar un aceite. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:1) dio 310 mg de éster metílico del ácido 4'-[[[2-[4-fluorofenoxi]piridin-3-carbonil]amino]metil]bifenil-3-carboxílico en forma de aceite.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 8,6 (dd, 1H, J = 2, 8 Hz), 8,2 (m, 3 H), 8,0 (ddd, 1 H, J = 1, 3, 8 Hz), 7,7 (dd, 1 H, J = 1, 3, 8 Hz), 7,6 (dd, 2 H , J = 2, 6 Hz), 7,4 (m, 3H), 7,2 (m, 1

H), 7,1 (d, 4 H, J = 7 Hz), 3,9 (s, 3 H).

Preparación 10

Éster metílico del ácido 4'-[[[2-benzo[1,3]dioxol-5-iloxi]-piridina-3-carbonil]amino]metil]bifenil-3-carboxílico de Fórmula (9.0.10):



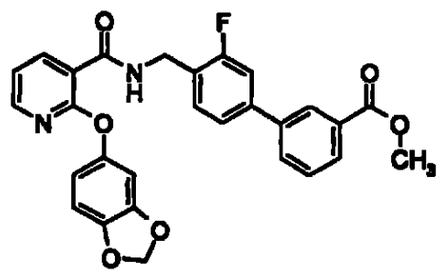
(9.0.10)

Este compuesto se preparó a partir del ácido 2-[benzo[1,3]dioxol-5-iloxi]nicotínico y el éster metílico del ácido 4'-aminometilbifenil-3-carboxílico de forma análoga a la Preparación 9.

EM (m/z): 483 (M^+, 100).

Preparación 11

Éster metílico del ácido 4'[[[2-benzo[1,3]dioxol-5-iloxi]-piridina-3-carbonil]amino]metil]3'-fluorobifenil-3-carboxílico de Fórmula (9.0.11):



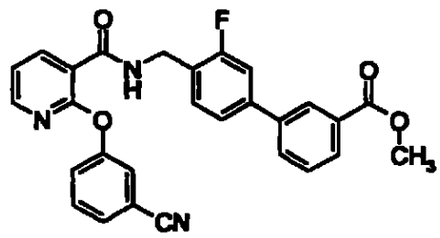
(9.0.11)

Este compuesto se preparó a partir de ácido 2-[benzo[1,3]dioxol-5-iloxi]nicotínico y éster metílico del ácido 4'-aminometil-3'-fluorobifenil-3-carboxílico de forma análoga a la Preparación 9.

EM (m/z): 501 (M^+, 100).

Preparación 12

Éster metílico del ácido 4'-[[[2-[3-cianofenoxi]-piridina-3-carbonil]amino]metil]-3'-fluorobifenil-3-carboxílico de Fórmula (9.0.12):



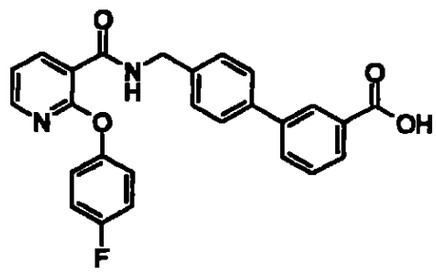
(9.0.12)

Este compuesto se preparó a partir de ácido 2-[3-cianofenoxi]nicotínico y éster metílico del ácido 4'-aminometil-3'-fluorobifenil-3-carboxílico de forma análoga a la Preparación 9.

EM (m/z): 482 (M^+, 100).

Ejemplo 1

Ácido 4'-[[[2-[4-fluorofenoxi]piridina-3-carbonil]amino]metil]bifenil-3-carboxílico de Fórmula (8.5.1):



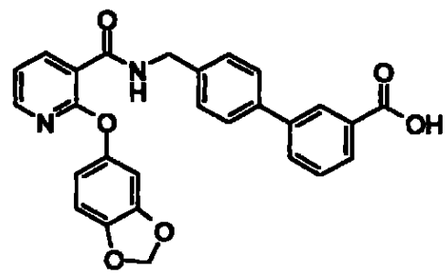
(8.5.1)

Se sometió a reflujo durante 4 horas una mezcla de 300 mg (0,66 mmol) de éster metílico del ácido 4-[[[2-[4-fluorofenoxi]piridin-3-carbonil]amino]metil]bifenil-3-carboxílico y 1,6 ml de NaOH 1,0 N en 10 ml de *t*-butanol y 3 ml de agua. La mezcla se vertió en agua, se acidificó a pH 1 con HCl 2 N, después se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se lavaron sucesivamente con agua, salmuera y después se secaron ($MgSO_4$) y concentraron para dar un aceite. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1:40) dio una espuma. La recristalización de acetato de etilo/hexanos dio 151 mg de ácido 4'-[[[2-[4-fluorofenoxi]piridina-3-carbonil]amino]metil]bifenil-3-carboxílico en forma de sólido, pf 184-6°C.

Análisis calculado para $C_{26}H_{19}N_2O_4F$: C, 70,58 H, 4,33; N, 6,33. Encontrado: C, 70,06; H, 4,25; N, 6,25.

Ejemplo 2

Ácido 4'-[[[2-benzo[1,3]dioxol-5-iloxi]-piridina-3-carbonil]amino]metil]bifenil-3-carboxílico de Fórmula (8.5.2):



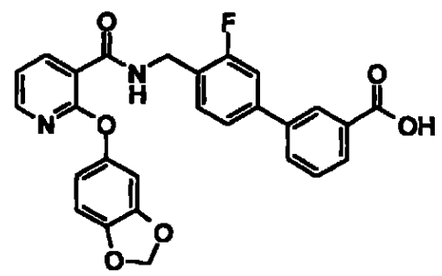
(8.5.2))

Este compuesto se preparó a partir de éster metílico del ácido 4'-[[[2-benzo[1,3]dioxol-5-iloxi]-piridina-3-carbonil]amino]metil]bifenil-3-carboxílico de forma análoga a la del Ejemplo 1, pf 175-7°C.

Anal. calc. para $C_{27}H_{20}N_2O_6$; C, 69,23; H, 4,30; N, 5,98. Hallada: C, 69,60; H, 4,59; N, 5,99.

Ejemplo 3

Ácido 4'-[[[2-benzo[1,3]dioxol-5-iloxi]-piridina-3-carbonil]amino]metil]-3'-fluorobifenil-3-carboxílico de Fórmula (8.5.3):



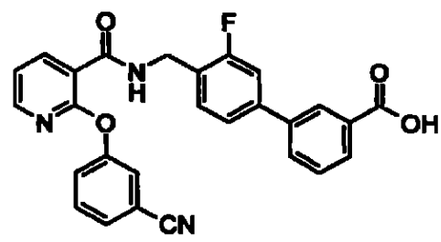
(8.5.3)

Este compuesto se preparó a partir de éster metílico del ácido 4'-[[[2-benzo[1,3]dioxol-5-iloxi]piridina-3-carbonil]amino]metil]-3'-fluorobifenil-3-carboxílico de forma análoga a la del Ejemplo 1, pf 190-2°C.

Anal. calc. para $C_{27}H_{19}N_2O_6F$: C, 66,67; H, 3,94; N, 5,76. Hallada: C, 66,68; H, 4,02; N, 5,95.

Ejemplo 4

Ácido 4'-[[[2-[3-cianofenoxi]-piridina-3-carbonil]amino]metil]-bifenil-3'-fluorobifenil-3-carboxílico de Fórmula (8.5.4):



(8.5.4)

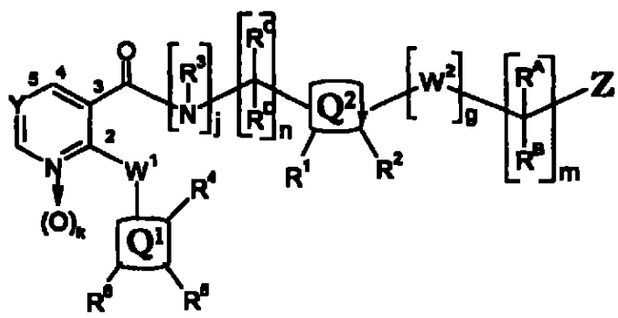
Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla de 336 mg (0,7 mmol) de éster metílico del ácido 4'-[[[2-[3-cianofenoxi]piridina-3-carbonil]amino]metil]-3'-fluorobifenil-3-carboxílico y 0,8 ml (0,8 mmol) de LiOH 1,0 N en 20 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de agua. La mezcla se vertió en agua, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N, después se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se lavaron sucesivamente con agua, salmuera y después se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a vacío para dar un sólido. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1:20) dio un sólido. La recristalización de acetato de etilo/hexano dio 280 mg de ácido 4'-[[[2-[3-cianofenoxi]-piridina-3-carbonil]amino]metil]-3'-fluorobifenil-3-carboxílico en forma de sólido, pf 200-2°C.

Anal. calc. para $C_{27}H_{18}N_3O_4F$; C, 69,38; H, 3,88; N, 8,99. Hallada: C, 68,44; H, 3,97; N, 8,91.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (1.0.0):



(1.0.0)

en el que

- g es 0 ó 1;
- j es 0 ó 1; con la condición de que cuando j es 0, n debe ser 2;
- k es 0 ó 1;
- m es 0, 1, ó 2;
- n es 1 ó 2;
- W^1 es -O-; o $-S(=O)_t-$, donde t es 0, 1, ó 2; o $-N(R^3)-$ donde R^3 tiene el mismo significado que se define más adelante:
- W^2 es -O-; $-S(=O)_t-$, donde t es 0, 1, ó 2; $-N(R^3)-$ donde R^3 tiene el mismo significado que se define más adelante, o $-CR^{29}R^{30}-$;

donde

$-R^{29}$ y R^{30} son cada uno un miembro seleccionado independientemente del grupo

constituido por -H; -F; -CF_3; -alquilo C_1-C_3; -cicloalquilo C_3-C_6; fenilo; bencilo; y piridilo; en el que dichos restos alquilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo y piridilo están cada uno sustituidos independientemente con 0 a 3 sustituyentes R^{10}, donde R^{10} tiene el mismo significado que se define más adelante;

- Y es $=C(R^1_a)$-, donde R^1_a tiene el mismo significado que se define más adelante; o -[N $\rightarrow$ $(O)_k$]- donde k es 0 ó 1;

donde

- R^1_a es un miembro seleccionado del grupo constituido por -H; -F; -Cl; -CN; -NO_2; alquilo C_1-C_4; -alquinilo C_2-C_4; alquilo C_1-C_3 fluorado; -alcoxi C_1-C_3 fluorado; -OR^{16}; y -$C(=O)NR^{22}_aR^{22}_b$;

donde

-R^{22}_a y R^{22}_b son cada uno independientemente -H; -CH_3; -CH_2CH_3; -$CH_2CH_2CH_3$; -$CH_2(CH_3)_2$; -$CH_2CH_2CH_2CH_3$; -$CH(CH_3)CH_2CH_3$; -$CH_2CH(CH_3)_2$; -$C(CH_3)_3$; ciclopropilo; ciclobutilo; o ciclopentilo;

- R^A y R^B son cada uno un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por -H; -F; -CF_3; alquilo C_1-C_4; cicloalquilo C_3-C_7; fenilo; y bencilo; en el que dichos restos cicloalquilo, fenilo, y bencilo están cada uno sustituido independientemente con 0 a 3 sustituyentes R^{10};

donde

- $R^{10'}$ es un miembro seleccionado del grupo constituido por fenilo; piridilo; -F; -Cl; CF_3; oxo (=O); -OR_{16}; -NO_2; -CN; -$C(=O)OR^{16}$; -O-$C(=O)R^{16}$; -$C(=O)NR^{16}R^{17}$; -O-$C(=O)NR^{16}R^{17}$; -$NR^{16}R^{17}$; -$NR^{16}C(=O)R^{17}$; -$NR^{16}C(=O)OR^{17}$; -$NR^{16}S(=O)_2R^{17}$; y -$S(=O)_2NR^{16}R^{17}$; donde dicho fenilo o piridilo está sustituido con 0 a 3 R^{11};

donde

- R^{11} es -F; -Cl; -CF_3; -CN; -NO_2; -OH; -alcoxi C_1-C_3; alquilo C_1-C_3; o -

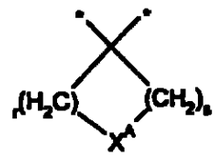
$NR^{16}R^{17}$;

y

$-R^{16}$ y R^{17} son cada uno un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por -H; -alquilo C_1-C_4; -alquenilo C_2-C_4; -cicloalquilo C_3-C_6; fenilo; bencilo; y piridilo; en el que dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo, bencilo, o piridilo está sustituido por 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por -F, -Cl, $-CF_3$, -CN, y -alquilo C_1-C_3;

o

- R^A y R^B se toman conjuntamente, pero únicamente en el caso en que m es 1, para formar un resto espiro de Fórmula (1.2.0):



(1.2.0)

donde

r y s son independientemente 0 a 4 siempre que la suma de r + s sea al menos 1 pero no mayor que 5;

y

X^A se selecciona de $-CH_2$-, $-CH(R^{11})$-, o $C(R^{11})_2$-, donde cada R^{11} se selecciona independientemente de los demás y cada uno tiene el mismo significado que se define anteriormente; $-NR^{15}$-, donde R^{15} tiene el mismo significado que se define más adelante; -O-; y $-S(=O)_t$-, donde t es 0, 1, ó 2;

y

dicho resto espiro de Fórmula parcial (1.2.0) está sustituido en lo que se refiere a uno cualquiera o más de sus átomos de carbono, excepto el que define a X^A, con 0 a 3

sustituyentes R^{14}, donde R^{14} tiene el mismo significado que se define más adelante; en lo que se refiere a un átomo de nitrógeno del mismo con 0 ó 1 sustituyente R^{15}, donde R^{15} tiene el mismo significado que se define más adelante; y en lo que se refiere a un átomo de azufre del mismo con 0 o 2 átomos de oxígeno;

- R^C y R^D tienen el mismo significado definido anteriormente para R^A y R^B pero uno de ellos debe ser -H, y se seleccionan independientemente el uno del otro y de R^A y R^B;

- R^1 y R^2 pueden aparecer de forma individual o juntos en cualquier anillo o anillos que comprenden un significado del resto Q^2 como se define más adelante; y R^1 y R^2 son cada uno un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por -H; -F; -Cl; -CN; $-NO_2$; -alquilo C_1-C_4; alquinilo C_2-C_4; alquilo (C_1-C_3) fluorado; $-OR^{16}$; y $-C(=O)NR^{22}{}_aR^{22}{}_b$; donde R^{16}, $R^{22}{}_a$, y $R^{22}{}_b$ tienen los mismos significados que se definen anteriormente;

- R^3 es -H; -alquilo C_1-C_3; fenilo; bencilo; o $-OR^{16}$, donde R^{16} tiene el mismo significado definido anteriormente;

- R^4, R^5 y R^6 pueden aparecer individualmente o juntos en cualquier anillo o anillos que comprenden un significado del resto Q^1 como se define más adelante; y R^4, R^5 y R^6 son cada uno un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por

los siguientes:

- *(a)* -H; -F; -Cl; -alquinilo C_2-C_4; $-R^{16}$; $-OR^{16}$; $-S(=O)_pR^{16}$; $-C(=O)R^{16}$; $-C(=O)OR^{16}$; $-OC(=O)R^{16}$; -CN; $-NO_2$; $-C(=O)NR^{16}R^{17}$; $-OC(=O)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{22}{}_aC(=O)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{22}{}_aC(=NR^{12})NR^{16}R^{17}$; $-NR^{22}{}_aC(=NCN)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{22}{}_aC(=N-NO_2)NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{22}{}_a)NR^{16}R^{17}$; $-CH_2C(=NR^{22}{}_a)NR^{16}R^{17}$; $-OC(=NR^{22}{}_a)NR^{16}R^{17}$; $-OC(=N-NO_2)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-CH_2NR^{16}R^{17}$; $-NR^{22}{}_aC(=O)R^{16}$; $-NR^{22}{}_aC(=O)OR^{16}$;

$=NOR^{16}$; $-NR^{22}{}_aS(=O)_pR^{17}$; $-S(=O)_pNR^{16}R^{17}$; y $-CH_2C(=NR^{22})NR^{16}R^{17}$;

donde

- p es 0, 1, ó 2; y $R^{22}{}_a$, R^{16}, y R^{17} tienen los mismos significados definidos anteriormente;

- *(b)* -alquilo C_1-C_4; y alcoxi C_1-C_4 en el caso en que uno o más de R^4, R^5, o R^6 tiene el significado de $-OR^{16}$ en *(a)* anteriormente y R^{16} se define como -alquilo C_1-C_4; donde dicho alquilo y -alcoxi se sustituyen cada uno independientemente con 0 a 3 sustituyentes -F o -Cl; o 0 ó 1 sustituyente alcoxi (C_1-C_2)carbonilo-; alquil (C_1-C_2)carbonilo-; o alquil (C_1-C_2)carboniloxi-;

y

-*(c)* un resto arilo o heterociclilo seleccionado del grupo constituido por fenilo; bencilo; furanilo; tetrahidrofuranilo; oxetanilo; tienilo; tetrahidrotienilo; pirrolilo; pirrolidinilo; oxazolilo; oxazolidinilo; isoxazolilo; isoxazolidinilo; tiazolilo; tiazolidinilo; isotiazolilo; isotiazolidinilo; pirazolilo; pirazolidinilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; imidazolilo; imidazolidinilo; piridinilo; pirazinilo, pirimidinilo; piridazinilo; piperidinilo; piperazinilo; triazolilo; triazinilo; tetrazolilo; piranilo; azetidinilo; morfolinilo; paratiazinilo; indolilo; indolinilo; benzo[*b*]furanilo; 2,3-dihidrobenzofuranilo; 2-*H*-cromenilo; cromanilo; benzotienilo; 1-*H*-indazolilo; bencimidazolilo; benzoxazolilo; benzoisoxazolilo; benzotiazolilo; quinolinilo; isoquinolinilo; ftalazinilo; quinazolinilo; quinoxalinilo; y purinilo; donde dichos restos arilo y heterociclilo están cada uno sustituido independientemente con 0 a 2 sustituyentes R^{14}.

donde

– R^{14} es un miembro seleccionado del grupo constituido por -alquilo C_1-C_4; -cicloalquilo C_3-C_7; fenilo; bencilo; piridilo; y quinolinilo; donde dicho alquilo;

cicloalquilo, fenilo, bencilo, piridilo, o quinolinilo está sustituido con 0, 1, ó 2 sustituyentes -F, -Cl, $-CH_3$, $-OR^{16}$, $-NO_2$, -CN, o $-NR^{16}R^{17}$; y dicho grupo R^{14} está constituido adicionalmente por -F; -Cl; $-CF_3$; oxo(=O); $-OR^{16}$; $-NO_2$; -CN; $-C(=O)OR^{16}$; $-O-C(=O)R^{16}$; $-C(=O)NR^{16}R^{17}$; $-O-C(=O)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-NR^{16}C(=O)R^{17}$; $-NR^{16}C(=O)OR^{17}$; $-NR^{16}S(=O)_2R^{17}$; o $-S(=O)_2NR^{16}R^{17}$; donde R^{16} y R^{17} tienen los mismos significados definidos anteriormente;

y además donde

—R^{15} es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por -H; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=O)R^{16}$; $-OR^{16}$; -alquil (C_1-C_4)-OR^{16}; $-C(=O)OR^{16}$; -alquil (C_1-C_2)-$C(=O)OR^{16}$; $-C(=O)NR^{16}R^{17}$; -alquilo C_1-C_4; alquenilo C_2-C_4; $-(CH_2)_u$-cicloalquilo C_3-C_7 donde u es 0, 1, ó 2; fenilo; bencilo; piridilo; y quinolinilo; donde dicho alquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, fenilo, bencilo, piridilo o quinolinilo está sustituido con 0 a 3 sustituyentes R^{12}; donde R^{16} y R^{17} tienen los mismos significados definidos anteriormente; y

donde

—R^{12} es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por -F; -Cl; $-CO_2R^{18}$; $-OR^{16}$; -CN; $-C(=O)NR^{18}R^{19}$; $-NR^{18}R^{19}$; $-NR^{18}C(=O)R^{19}$; $-NR^{18}C(=O)OR^{19}$; $-NR^{18}S(=O)_pR^{19}$; $-S(=O)_pNR^{18}R^{19}$, donde p es 1 ó 2; -alquilo C_1-C_4; y -alcoxi C_1-C_4 en el caso en que R^{12} tiene el significado de $-OR^{16}$ anterior y R^{16} se define como -alquilo C_1-C_4; donde dicho alquilo y alcoxi están cada uno independientemente sustituidos con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -F; -Cl; -alcoxi (C_1-C_2)carbonilo; -alquil (C_1-C_2)carbonilo; y alquil (C_1-C_2)carboniloxi; donde R^{16} tiene el mismo significado definido anteriormente; y

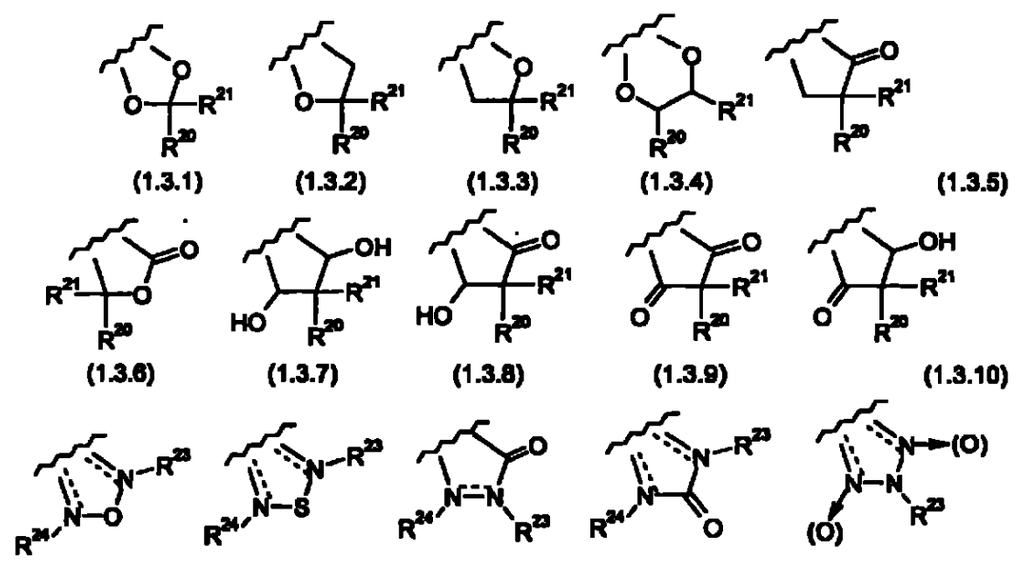
donde

-----R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente del grupo constituido por -H; -

alquilo C_1-C_4; y fenilo; donde dicho alquilo o fenilo está sustituido por 0-3 de -F; o -Cl;

o en el caso en que Q^1 es fenilo

- *(d)* R^5 y R^6 se toman conjuntamente para formar un resto que es un miembro seleccionado del grupo constituido por las Fórmulas parciales (1.3.1) a (1.3.15):



(1.3.1) (1.3.2) (1.3.3) (1.3.4) (1.3.5)

(1.3.6) (1.3.7) (1.3.8) (1.3.9) (1.3.10)

(1.3.11) (1.3.12) (1.3.13) (1.3.14) (1.3.15)

en los que

-- R^{20} y R^{21} son cada uno un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por -H; -F; -Cl; $-CH_3$; $-CH_2F$; $-CHF_2$; $-CF_3$; $-OCH_3$; y $-OCF_3$;

-- R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente -H; $-CH_3$; $-OCH_3$; $-CH_2CH_3$; $-OCH_2CH_3$; $-CH_2CH_2CH_3$; $-CH_2(CH_3)_2$; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$; $-CH_2CH(CH_3)_2$; $-C(CH_3)_3$; o están ausentes en cuyo caso la línea discontinua ---- representa un enlace doble;

- Q^1 es un resto que comprende un sistema de anillos de carbono saturados o insaturados que es un monociclo de 3 a 7 miembros, o que es un policiclo condensado de 7 a 12 miembros; siempre que Q^1 no sea un resto biarilo discontinuo o restringido

como se define en Q^2 más adelante; y en el que opcionalmente un átomo de carbono de dicho sistema de anillos de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo seleccionado de N, O, y S; donde opcionalmente un segundo átomo de carbono del mismo, y de forma adicional opcionalmente un tercer átomo de carbono del mismo pueden reemplazarse por N;

en el que

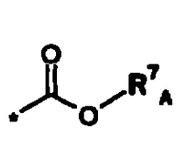
dicho resto que define Q^1 está sustituido en cualquier anillo o anillos del mismo con R^4, R^5, R^6, que tienen los mismos significados definidos anteriormente;

- Q^2 es un resto biarilo discontinuo o restringido que consiste en un sistema de anillos de carbono saturados o insaturados que es un monociclo de 3- a 7- miembros, o que es un policiclo condensado de 7 a 12 miembros; en el que opcionalmente un átomo de carbono de dicho sistema de anillos de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo seleccionado de N, O, y S; donde opcionalmente un segundo átomo de carbono del mismo, y de forma adicional opcionalmente un tercer átomo de carbono del mismo pueden reemplazarse por N;

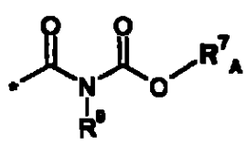
- Z es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por

los siguientes

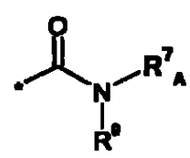
-*(a)* el grupo constituido por las Fórmulas parciales (1.1.1) a (1.1.15):



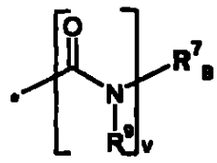
(1.1.1)



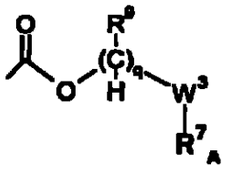
(1.1.2)



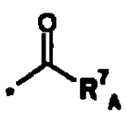
(1.1.3)



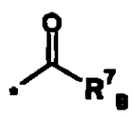
(1.1.4)



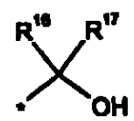
(1.1.5)



(1.1.6)



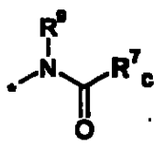
(1.1.7)



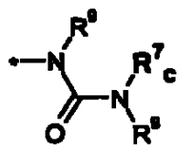
(1.1.8)



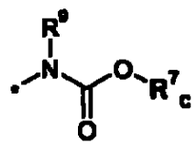
(1.1.9)



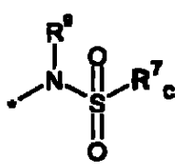
(1.1.10)



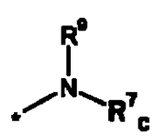
(1.1.11)



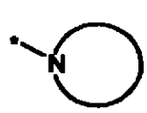
(1.1.12)



(1.1.13)



(1.1.14)



(1.1.15)

en las que

donde R^{16} y R^{17} tienen los mismos significados definidos anteriormente; y R^9 tiene el mismo significado definido más adelante;

– "*" indica el punto de unión de cada Fórmula parcial (1.1.1) a (1.1.15) a la porción restante de la Fórmula (1.0.0);

– q es 1, 2, ó 3, siempre que cuando q sea 2 ó 3, R^9 tiene el significado de -H al menos en un caso, o en dos casos, respectivamente;

– v 0 ó 1;

– W^3 es -O-; -N(R^9)-, donde R^9 tiene el mismo significado definido más adelante; o -OC(=O)-;

- R^7_A es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por los siguientes:

-- *(1)* -H;

-- *(2)* -alquilo C_1-C_6; -alquenilo C_2-C_6; o -alquinilo C_2-C_6; donde dicho alquilo, alquenilo o alquinilo está sustituido con 0 a 3 sustituyentes R^{10}, donde R^{10} tiene el mismo significado definido anteriormente;

-- *(3)* -$(CH_2)_u$-cicloalquilo C_3-C_7 donde u es 0, 1, ó 2; y adicionalmente donde dicho cicloalquilo C_3-C_7 está sustituido con 0 a 3 sustituyentes R^{10} donde R^{10} tiene el mismo significado definido anteriormente;

y

-- *(4)* fenilo o bencilo, donde dicho fenilo o bencilo está sustituido independientemente con 0 a 3 sustituyentes R^{10} donde R^{10} tiene el mismo significado definido anteriormente;

- R^7_B es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por

los siguientes:

-- *(1)* tetrazol-5-ilo; 1,2,4-triazol-3-ilo; 1,2,4-triazol-3-on-5-ilo; 1,2,3-triazol-5-ilo; imidazol-2-ilo; imidazol-4-ilo; imidazolidin-2-on-4-ilo; 1,3,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazol-2-on-5-ilo; 1,2,4-oxadiazol-3-ilo; 1,2,4-oxadiazol-5-on-3-ilo; 1,2,4-oxadiazol-5-ilo; 1,2,4-oxadiazol-3-on-5-ilo; 1,2,5-tiadiazolilo; 1,3,4-tiadiazolilo; morfolinilo; paratiazinilo; oxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; isotiazolilo; pirrolilo; pirazolilo; succinimidilo; glutarimidilo; pirrolidonilo; 2-piperidonilo; 2-piridonilo; 4-piridonilo; piridazin-3-onilo; piridilo; pirimidinilo; pirazinilo; piridazinilo;

y

-- *(2)* indolilo; indolinilo; isoindolinilo; benzo[*b*]furanilo; 2,3,-

dihidrobenzofuranilo; 1,3-dihidroisobenzofuranilo; 2*H*-1-benzopiranilo; 2-*H*-cromenilo; cromanilo; benzotienilo; 1*H*-indazolilo; bencimidazolilo; benzoxazolilo; benzosoxazolilo; benzotiazolilo; benzotriazolilo; benzotriazinilo; ftalazinilo; 1,8-naftiridinilo; quinolinilo; isoquinolinilo; quinazolinilo; quinoxalinilo; pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo; pirimido[4,5-*d*]pirimidinilo; imidazo[1,2-*a*]piridinilo; piridopiridinilo; pteridinilo; y 1*H*-purinilo;

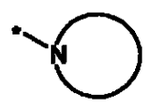
donde

cualquier resto referido en *(1)* o *(2)* anteriormente está opcionalmente sustituido con respecto a *(i)* cualesquiera uno o más átomos de carbono del mismo opcionalmente con un sustituyente R^{14} donde R^{14} tiene el mismo significado definido anteriormente; *(ii)* cualesquiera uno o más átomos de nitrógeno del mismo que no es un punto de unión de dicho resto, opcionalmente con un sustituyente R^{15} donde R^{15} tiene el mismo significado definido anteriormente, y todas las formas tautómeras del mismo; y *(iii)* cualquier átomo de azufre del mismo que no es un punto de unión de dicho resto, con 0, 1, ó 2 átomos de oxígeno;

-- R^9 es un miembro seleccionado del grupo constituido por -H; -alquilo C_1-C_4; -cicloalquilo C_3-C_7; fenilo; bencilo; piridilo; $-C(=O)OR^{16}$; $-C(=O)R^{16}$; $-OR^{16}$; -alquil (C_1-C_2)-OR^{16}; y -alquil (C_1-C_2)-$C(=O)OR^{16}$; donde R^{16} tiene el mismo significado definido anteriormente;

-- $R^7{}_C$ es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por los significados de $R^7{}_A$ y los significados de $R^7{}_B$ definidos anteriormente;

y adicionalmente en el que



(1.1.15)

-- comprende un sistema de anillos carbocíclico saturado o insaturado monocíclico de 4 a 8 miembros, o bicíclico condensado o abierto, de 5 a 10 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno como se muestra en la Fórmula parcial (1.1.15); en el que opcionalmente de 1 a 3 átomos de carbono de dicho sistema de anillos carbocíclico puede ser reemplazado individualmente por un heteroátomo de nitrógeno; u opcionalmente 1 átomo de carbono del mismo puede ser reemplazado por un heteroátomo de oxígeno o por un heteroátomo de azufre; u opcionalmente 2 átomos de carbono del mismo pueden ser reemplazados individualmente por un heteroátomo de nitrógeno y un heteroátomo de oxígeno, o por un heteroátomo de nitrógeno y un heteroátomo de azufre;

donde

cualquier resto de Fórmula parcial (1.1.15) mencionado anteriormente está opcionalmente sustituido con respecto a *(1)* cualesquiera uno o más átomos de carbono del mismo, con un sustituyente R^{14} donde R^{14} tiene el mismo significado definido anteriormente; *(2)* cualesquiera uno o más átomos de nitrógeno del mismo, con un sustituyente R^{15} donde R^{15} tiene el mismo significado definido anteriormente, y todas las formas tautómeras, y opcionalmente las formas de N-óxido del mismo; o *(3)* cualquier átomo de azufre del mismo con 0, 1, ó 2 átomos de oxígeno;

y **Z** se selecciona adicionalmente de

- *(b)* un resto que comprende un miembro seleccionado del grupo constituido por -O-P(=O)(OH)$_2$ (fosfórico); -PH(=O)OH (fosfínico); -P(=O)(OH)$_2$ (fosfónico); -[P(=O)(OH)-O-alquilo (C_1-C_4)] (alquilfosfono); -P(=O)(OH)-O-alquilo (C_1-C_4) (alquilfosfinilo); -P(=O)(OH)NH_2 (fosforamido); -P(=O)(OH)NH-alquilo (C_1-C_4) y -P(=O)(OH)NHR^{25} (fosforamido sustituido); -O-S(=O)$_2$OH (sulfúrico); -S(=O)$_2$OH (sulfónico); -S(=O)$_2$$NHR^{26}$ o -$NHS(=O)_2R^{26}$ (sulfonamido) donde R^{26} es -CH_3, -CF_3, u

o-tolilo; y acilsulfonamido seleccionado del grupo consituido por -C(=O)NHS(=O)$_2$R^{25}; -C(=O)NHS(=O)$_2$NH$_2$; -C(=O)NHS(=O)$_2$-alquilo C$_1$-C$_4$; -C(=O)NHS(=O)$_2$NH-alquilo C$_1$-C$_4$; -C(=O)NHS(=O)$_2$N[alquilo (C$_1$-C$_4$)]$_2$; -S(=O)$_2$NHC(=O)alquilo C$_1$-C$_4$; -S(=O)$_2$NHC(=O)NH$_2$; -S(=O)$_2$NHC(=O)NH-alquilo C$_1$-C$_4$; -S(=O)$_2$NHC(=O)N[alquilo (C$_1$-C$_4$)]$_2$; -S(=O)$_2$NHC(=O)R^{25}; -S(=O)$_2$NHCN; -S(=O)$_2$NHC(=S)NH$_2$; -S(=O)$_2$NHC(=S)NHalquilo C$_1$-C$_4$; -S(=O)$_2$NHC(=S)N[alquilo (C$_1$-C$_4$)]$_2$; y -S(=O)$_2$NHS(=O)$_2$R^{25};

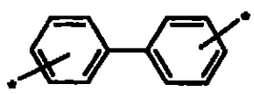
donde

-- R^{25} es -H; -alquilo C$_1$-C$_4$; fenilo; u -OR^{18}, donde R^{18} tiene el mismo significado definido anteriormente;

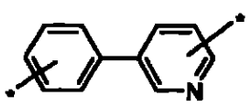
o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

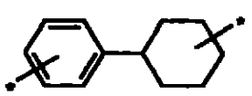
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el grupo Q^2 comprende un miembro seleccionado del grupo constituido por los siguientes restos representados por las Fórmulas parciales (1.2.1) a (1.2.32):



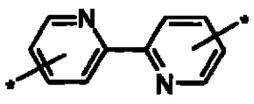
(1.2.1)



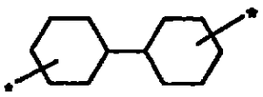
(1.2.2)



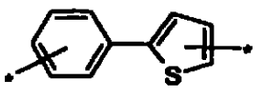
(1.2.3)



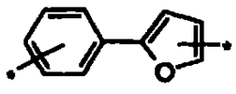
(1.2.4)

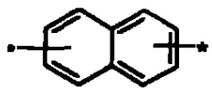


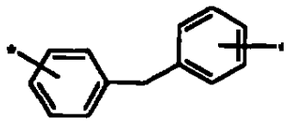
(1.2.5)

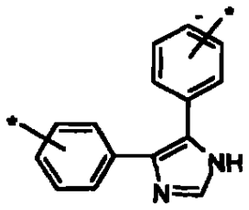


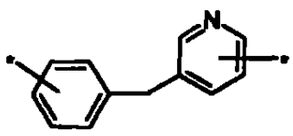
(1.2.6)

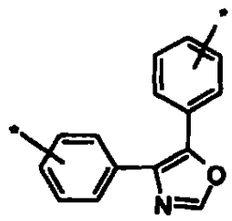

(1.2.7)

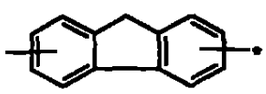

(1.2.8)

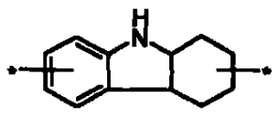

(1.2.9)

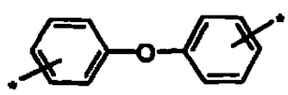

(1.2.10)

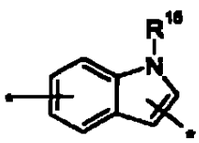

(1.2.11)

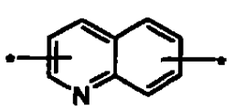

(1.2.12)

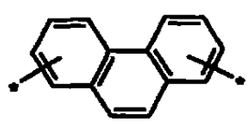

(1.2.13)

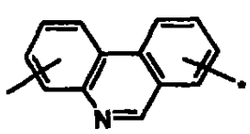

(1.2.14)

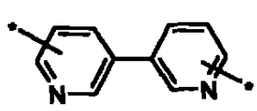

(1.2.15)

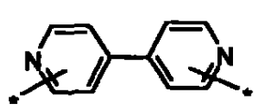

(1.2.16)

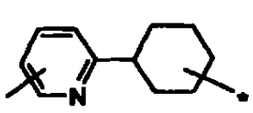

(1.2.17)

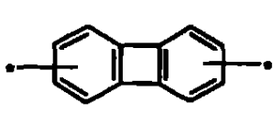

(1.2.18)

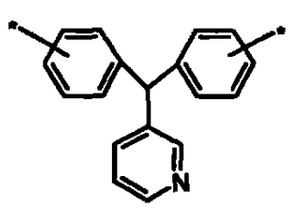

(1.2.19)

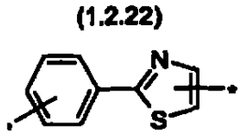

(1.2.20)

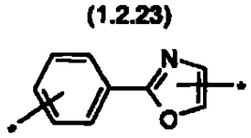

(1.2.21)

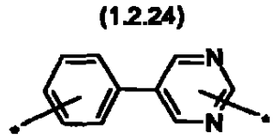

(1.2.22)

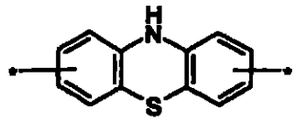

(1.2.23)


(1.2.24)

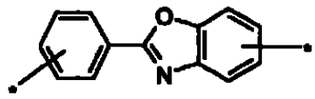

(1.2.25)


(1.2.26)

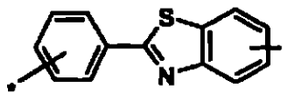

(1.2.27)



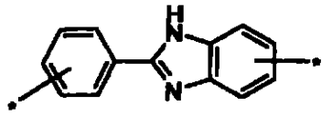
(1.2.28)



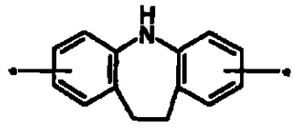
(1.2.29)



(1.2.30)



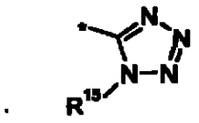
(1.2.31)



(1.2.32)

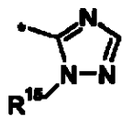
donde "*" es un símbolo que indica los dos puntos de unión de dicho grupo Q^2 a los componentes restantes de la Fórmula (1.0.0).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que **Z** comprende las Fórmulas parciales (1.1.4) y (1.1.10) a (1.1.14), y el significado de R^7_B de Fórmula parcial (1.1.4) donde v es 0 ó 1, o el significado de R^7_C de Fórmulas parciales (1.1.10) a (1.1.14) se define como un miembro seleccionado del grupo constituido por las Fórmulas parciales (1.4.1) a (1.4.28):



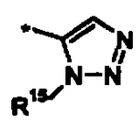
tetrazol-5-ilo

(1.4.1)



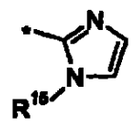
1,2,4-triazol-3-ilo

(1.4.2)



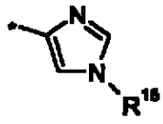
1,2,3-triazol-5-ilo

(1.4.3)



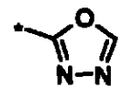
imidazol-2-ilo

(1.4.4)



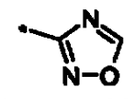
imidazol-4-ilo

(1.4.5)



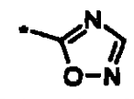
1,3,4-oxadiazolilo

(1.4.6)



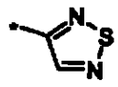
1,2,4-oxadiazol-3-ilo

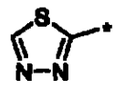
(1.4.7)



1,2,4-oxadiazol-5-ilo

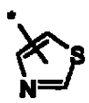
(1.4.8)


1,2,5-tiadiazol-2-ilo
(1.4.9)

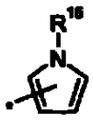

1,3,4-tiadiazolilo
(1.4.10)


oxazolilo
(1.4.11)

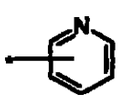

isoxazolilo
(1.4.12)

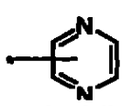

tiazolilo
(1.4.13)

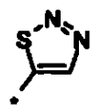

isotiazolilo
(1.4.14)


pirrolilo
(1.4.15)


pirazolilo
(1.4.16)


piridilo
(1.4.17)


pirazinilo
(1.4.18)

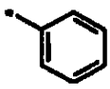

1,2,3-tiadiazol-5-ilo
(1.4.19)


pirrolidinilo
(1.4.20)


furanilo
(1.4.21)


tetrahidrofuranilo
(1.4.22)

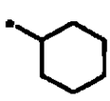

tienilo
(1.4.23)


fenilo
(1.4.24)


ciclopropilo
(1.4.25)


ciclobutilo
(1.4.26)

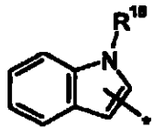

ciclopentilo
(1.4.27)


ciclohexilo
(1.4.28)

donde "*" indica el punto de unión a la porción restante de la Fórmula (1.0.0); y donde cada átomo de carbono está sustituido opcionalmente con un sustituyente R^{14}; y donde R^{14} y R^{15} tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1; y todas las formas tautómeras, y opcionalmente formas de N-óxido de las mismas.

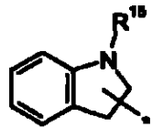
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Z comprende las Fórmulas parciales (1.1.4) y (1.1.10) a (1.1.14), y los preferidos de $R^7{}_B$ y $R^7{}_C$ en dichas Fórmulas parciales son cada uno independientemente un miembro seleccionado del

grupo constituido por las Fórmulas parciales (1.5.1) a (1.5.29):



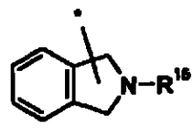
indolilo

(1.5.1)



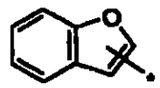
indolinilo

(1.5.2)



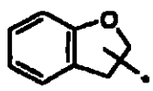
isoindolinilo

(1.5.3)



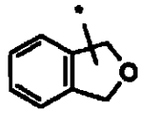
benzo[*b*]furanilo

(1.5.4)



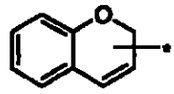
2,3-dihidrobenzofuranilo

(1.5.5)



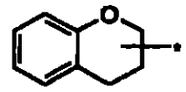
1,3-dihidroisobenzofuranilo; ftalanilo

(1.5.6)



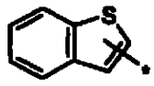
2*H*-1-benzopiranilo

(1.5.7)



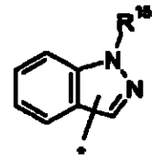
cromanilo

(1.5.8)



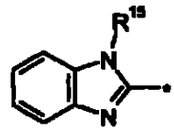
benzotienilo

(1.5.9)



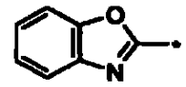
1*H*-indazolilo

(1.5.10)



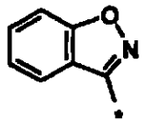
bencimidazolilo

(1.5.11)



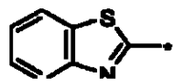
benzoxazolilo

(1.5.12)



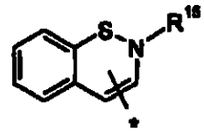
bencisoxazolilo

(1.5.13)



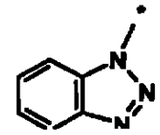
benzotiazolilo

(1.5.14)



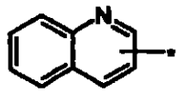
2*H*-1,2-benzotiazinilo

(1.5.15)



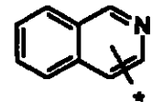
benzotriazolilo

(1.5.16)



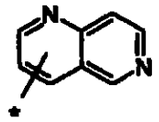
quinolinilo

(1.5.17)



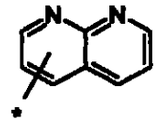
isoquinolinilo

(1.5.18)



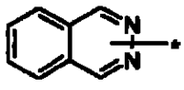
1,6-naftiridinilo

(1.5.19)



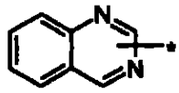
1,8-naftiridinilo

(1.5.20)



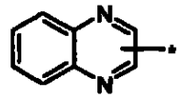
ftalazinilo

(1.5.21)



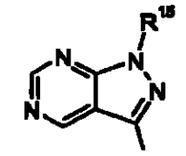
quinazolinilo

(1.5.22)



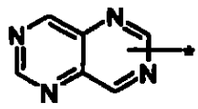
quinoxalinilo

(1.5.23)



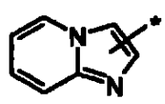
1*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidinilo

(1.5.24)



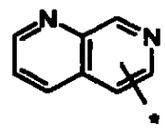
pirimido [5,4-*d*]-pirimidinilo

(1.5.25)



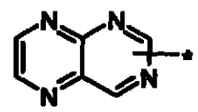
imidazo- [1,2-*a*]-piridinilo

(1.5.26)



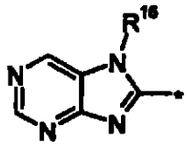
1,7-naftiridinilo

(1.5.27)



pteridinilo

(1.5.28)

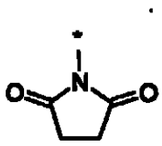


1*H*-purinilo

(1.5.29)

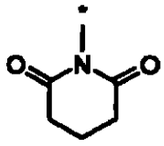
donde "*" indica el punto de unión a la porción restante de la Fórmula (1.0.0); y donde cada átomo de carbono está sustituido opcionalmente con un sustituyente R^{14}; y donde R^{14} y R^{15} tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1, y todas las formas tautómeras, y opcionalmente formas de N-óxido de las mismas.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Z comprende un miembro seleccionado del grupo constituido por las Fórmulas parciales (1.7.1) a (1.7.46):



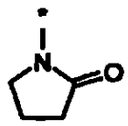
succinimid-1-ilo

(1.7.1)



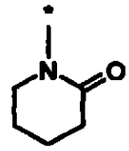
glutarimid-1-ilo

(1.7.2)



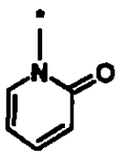
pirrolidin-2-on-1-ilo

(1.7.3)



piperid-2-on-1-ilo

(1.7.4)



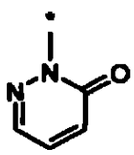
pirid-2-on-1-ilo

(1.7.5)



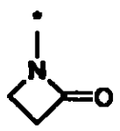
pirid-4-on-1-ilo

(1.7.6)



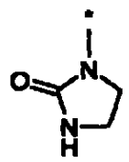
piridazin-3-on-2-ilo

(1.7.7)



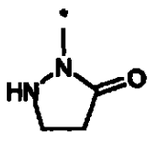
azetidin-2-on-1-ilo

(1.7.8)



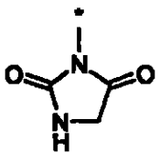
imidazolidin-2-on-1-ilo

(1.7.9)



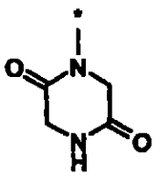
pirazol-5-on-1-ilo

(1.7.10)



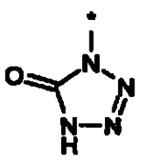
imidazolidin-2,4-dion-1-ilo

(1.7.11)



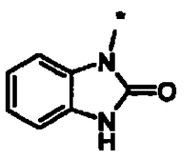
piperazin-2,5-dion-1-ilo

(1.7.12)



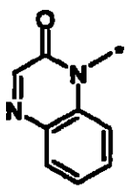
4,5-dihidro-5-oxo 1*H*-tetrazol-1-ilo

(1.7.13)



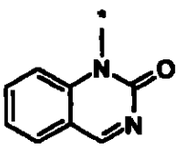
bencimidazolin-2-on-1-ilo

(1.7.14)



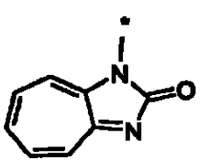
1*H*-quinoxalin-2-on-1-ilo

(1.7.15)



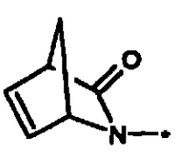
1*H*-quinazolin-2-on-1-ilo

(1.7.16)



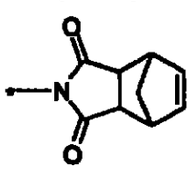
1*H*-cicloheptimidazol-2-on-1-ilo

(1.7.17)



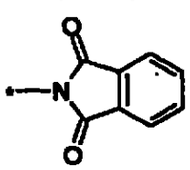
2-azabiciclo[2.2.1]-hept-5-en-3-on-1-ilo

(1.7.18)



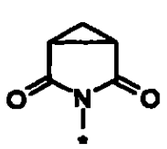
norborn-5-en-2,3-dicarboximid-1-ilo

(1.7.19)



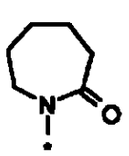
ftalimid-1-ilo; 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion-1-ilo

(1.7.20)



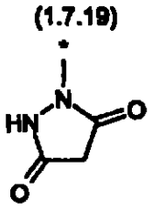
3-azabiciclo[3.1.0]-hexano-2,4-dion-3-ilo

(1.7.21)



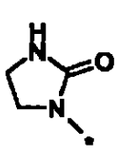
2*H*-azepin-2-on-1-ilo

(1.7.22)



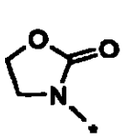
pirazolidin-3,5-dion-1-ilo

(1.7.23)



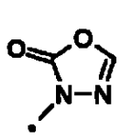
imidazolidin-2-on-1-ilo

(1.7.24)



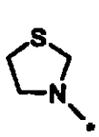
oxazolidin-2-on-1-ilo

(1.7.25)



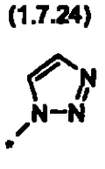
1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-on-3-ilo

(1.7.26)



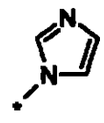
tiazolidin-3-ilo

(1.7.27)



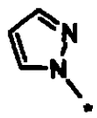
1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo

(1.7.28)



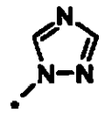
imidazol-1-ilo

(1.7.29)



pirazol-1-ilo

(1.7.30)



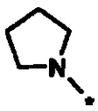
1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo

(1.7.31)



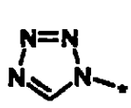
azetidin-1-ilo

(1.7.32)



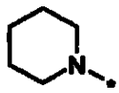
pirrolidin-1-ilo

(1.7.33)



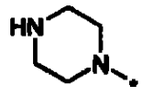
tetrazol -1-ilo

(1.7.34)



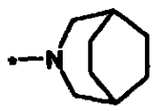
piperidin-1-ilo

(1.7.35)



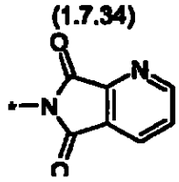
piperazin-1-ilo

(1.7.36)



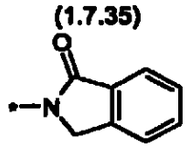
3-azabiciclo[3.2.2]-non-3-ilo

(1.7.37)



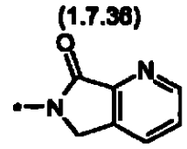
pirrolo[3,4-*b*]piridin-5,7-dion-6-ilo

(1.7.38)



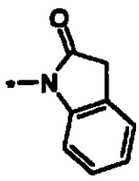
2,3-dihidro-*iso*-indol-1-on-2-ilo

(1.7.39)



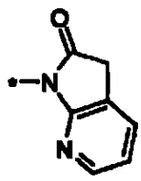
pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-on-6-ilo

(1.7.40)



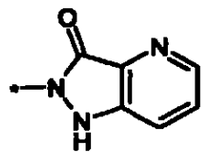
1,3-dihidro-indol-2-on-1-ilo

(1.7.41)



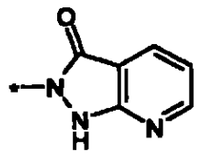
pirrolo[4,5-*b*]piridin-3-on-2-ilo

(1.7.42)



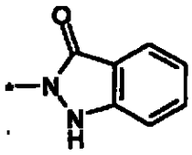
1*H*-pirazolo[4,5-*e*]piridin-7-on-2-ilo

(1.7.43)



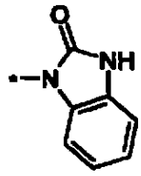
1*H*-pirazolo[4,5-*b*]piridin-4-on-2-ilo

(1.7.44)



1*H*-indazol-3-on-2-ilo

(1.7.45)



1*H*-bencimidazol-2-on-3-ilo

(1.7.46)

donde "*" indica el punto de unión a la porción restante de la Fórmula (1.0.0); y donde cada átomo de carbono está sustituido opcionalmente con un sustituyente R^{14}; y

donde cada átomo de nitrógeno está sustituido opcionalmente con un sustituyente R^{15}; donde R^{14} y R^{15} tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1; y todas las formas tautómeras, y opcionalmente formas de N-óxido de las mismas.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto es un miembro seleccionado del grupo constituido por los siguientes:

Ácido 4'-[[[2-[4-fluorofenoxil]piridina-3-carbonil]amino]metil]bifenil-3-carboxílico de Fórmula (8.5.1);

Ácido 4'-[[[2-benzo[1,3]dioxol-5-iloxi]piridina-3-carbonil]amino]metil]bifenil-3-carboxílico de Fórmula (8.5.2);

Ácido 4'-[[[2-benzo[1,3]dioxol-5-iloxi]piridina-3-carbonil]amino]metil]-3'-fluorobifenil-3-carboxílico de Fórmula (8.5.3);

Ácido 4'-[[[2-[3-cianofenoxi]piridina-3-carbonil]amino]metil]bifenil-3'-fluorobifenil-3-carboxílico de Fórmula (8.5.4);

Ácido [4'-({[2-(benzo[2,1,3]tiadiazol-5-iloxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)bifenil-4-iloxi]acético de Fórmula (8.5.5);

Ácido [4'-({[2-(benzo[2,1,3]oxadiazol-5-iloxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)bifenil-4-iloxi]acético de Fórmula (8.5.6);

Ácido [4'-({[2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)bifenil-4-iloxi]acético de Fórmula (8.5.7);

Ácido (±)-2-[4'-({[2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi]piridina-3-carbonil]amino}metil)-2-fluorobifenil-4-iloxi]propiónico de Fórmula (8.5.8);

(±)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(2'-fluoro-4'-[1-(1H-tetrazol-5-il)etoxi]bifenil-4-ilmetil)nicotinamida de Fórmula (8.5.9);

Ácido (±)-2-[4'-({[2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi]piridina-3-

carbonil]amino}metil)-3'-fluorobifenil-2-iloxi]propiónico de Fórmula (8.5.10);

(±)-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(2'-fluoro-4'-[1-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etoxi]-bifenil-4-ilmetil)nicotinamida de Fórmula (8.5.11);

(±)-N-[4'-(1-Carbamoiletoxi)-2'-fluorobifenil-4-ilmetil]-2-(3-cianofenoxi)nicotinamida de Fórmula (8.5.12);

Ácido (±)-2-[2,3'-difluoro-4'-({[2-(3-metoxifenoxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)bifenil-4-iloxi]propiónico de Fórmula (8.5.13);

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(4'-carbamoilmetil-3-fluorobifenil-4-ilmetil)nicotinamida de Fórmula (8.5.14);

Ácido [4'-({[2-(3-cianofenoxi)-3-carbonil]amino}metil)-3'-fluorobifenil-4-il]acético de Fórmula (8.5.15);

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(4'-[(2-cianobenzoilamino)metil]-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-5-fluoronicotinamida de Fórmula (8.5.16);

Ácido piridin-2-carboxílico (3'-fluoro-4'-{[2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida]metil}bifenil-4-ilmetil)amida de Fórmula (8.5.17);

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-N-{2'-fluoro-4'-[1-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]bifenil-4-ilmetil}nicotinamida de Fórmula (8.5.18);

5-Fluoro-N-(3-fluoro-4'-{[(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)amino]metil}bifenil-4-ilmetil)-2-(3-metoxifenoxi)nicotinamida de Fórmula (8.5.19);

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-N-{2'-fluoro-4'-[(2-metoxibenzoilamino)metil]bifenil-4-ilmetil}nicotinamida de Fórmula (8.5.20);

N-[4'-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)-2'-fluorobifenil-4-ilmetil]-2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida de Fórmula (8.5.21);

N-(2'-Fluoro-4'-{[(3H-imidazol-4-carbonil)amino]metil}bifenil-4-ilmetil)-2-(3-

nitrofenoxi)nicotinamida de Fórmula (8.5.22);

Ácido (±)-3-[4'-({[2-(3-cloro-4-fluorofenoxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)-2-fluorobifenil-4-iloxi]butírico de Fórmula (8.5.23);

Ácido 2-[4'-({[2-(benzo[2,1,3]tiadiazol-5-iloxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)-2-fluorobifenil-4-il]-2-metilpropiónico de Fórmula (8.5.24);

Ácido (±)-2-[4'-({[2-(benzo[2,1,3]oxadiazol-5-iloxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)-2-fluorobifenil-4-iloxi]propiónico de Fórmula (8.5.25);

Ácido (±)-2-[3'-fluoro-4'-({[2-(2-metil-2H-benzotriazol-5-iloxi)piridina-3-carbonil]amino}metil)bifenil-4-iloxi]propiónico de Fórmula (8.5.26);

2-(3-Cianofenoxi)-N-{2'-fluoro-4'-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]bifenil-4-ilmetil}nicotinamida de Fórmula (8.5.27);

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(2'-fluoro-4'-[(quinolin-2-ilmetil)carbamoil]bifenil-4-ilmetil)nicotinamida de Fórmula (8.5.28);

5-Fluoro-2-(4-fluorofenoxi)-N-[3-fluoro-3'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]nicotinamida de Fórmula (8.5.29);

N-{3-Fluoro-4'-[(1-hidroxipiridin-2-ilmetil)carbamoil]bifenil-4-ilmetil}-2-(3-metoxifenoxi)nicotinamida de Fórmula (8.5.30);

(±)-N-[3-Fluoro-4'-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)bifenil-4-ilmetil]-2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida de Fórmula (8.5.31);

N-[2'-Fluoro-4'-(1-hidroxi-1-metiletil)bifenil-4-ilmetil]-2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida de Fórmula (8.5.32); y

2-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)-N-[4'-(piridin-2-ilmetoxi)bifenil-4-ilmetil]nicotinamida de Fórmula (8.5.33).

7. Un procedimiento para tratar a un sujeto que sufre una enfermedad, trastorno o

afección mediada por la isozima PDE4, incluyendo el subtipo D de la misma, por la que regula la activación y desgranulación de eosinófilos, que comprende la administración a dicho sujeto que necesita dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (1.0.0) como se define en la reivindicación 1.

8. Una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de un sujeto que sufre una enfermedad, trastorno o afección mediada por la isozima PDE4, incluyendo el subtipo D de la misma, por la que regula la activación y desgranulación de eosinófilos, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (1.0.0) como se define en la reivindicación 1, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 en el que dicha enfermedad, trastorno o afección comprende uno o más miembros seleccionados del grupo constituido por:

- asma de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o asma que es un miembro seleccionado del grupo constituido por asma atópica; asma no atópica; asma alérgica; asma atópica, bronquial, mediada por IgE; asma bronquial; asma idiopática; asma verdadera; asma intrínseca provocada por alteraciones patofisiológicas; asma extrínseca provocada por factores medioambientales; asma idiopática de causa desconocida o no evidente; asma no atópica; asma bronquítica; asma enfisematosa; asma inducida por el ejercicio; asma ocupacional; asma infecciosa provocada por infección bacteriana, fúngica, protozóica, o viral; asma no alérgica; asma incipiente; síndrome de sibilancias en el niño;

- broncoconstricción crónica o agua; bronquitis crónica; obstrucción de las vías respiratorias menores; y enfisema;

- enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado del grupo constituido por asma; neumoconiosis; neumonía eosinófila crónica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada a los mismos; COPD caracterizada por la obstrucción irreversible, progresiva de las vías respiratorias; síndrome disneico agudo del adulto (ARDS), y exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otras farmacoterapias;

- neumoconiosis de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o neumoconiosis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por aluminosis o enfermedad de los trabajadores de la bauxita; antracosis o asma de los mineros; asbestosis o asma de los montadores de calderas; calicosis o enfermedad del sílex; ptilosis provocada por la inhalación del polvo de las plumas de avestruz; siderosis provocada por la inhalación de partículas de hierro; silicosis o enfermedad de los amoladores; bisinosis o asma del polvo del algodón; y neumoconiosis del talco;

- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o bronquitis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquitis aguda; bronquitis laringotraqueal aguda; bronquitis araquídica; bronquitis catarral; bronquitis pseudomembranosa; bronquitis seca; bronquitis asmática infecciosa; bronquitis productiva; bronquitis por estafilococos o estreptococos; y bronquitis vesicular;

- bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o bronquiectasia que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquiectasia cilíndrica; bronquiectasia saculada; bronquiectasia fusiforme; bronquiectasia capilar;

bronquiectasia cística; bronquiectasia seca; y bronquiectasia folicular;

- rinitis alérgica estacional; o rinitis alérgica perenne; o sinusitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o sinusitis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por sinusitis purulenta o no purulenta; sinusitis aguda o crónica; y sinusitis etmoide, frontal, maxilar, o esfenoidal;

- artritis reumatoide de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o artritis reumatoide que es un miembro seleccionado del grupo constituido por artritis aguda; artritis gotosa aguda; artritis inflamatoria crónica; artritis degenerativa; artritis infecciosa; artritis de Lyme; artritis proliferativa; artritis psoriásica; y artritis vertebral;

- gota, y fiebre y dolor asociado a la inflamación;

- un trastorno relacionado con la eosinofilia de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o un trastorno relacionado con la eosinofilia que es un miembro seleccionado del grupo constituido por eosinofilia; eosinofilia en infiltración pulmonar; síndrome de Loffler; neumonía eosinófila crónica; eosinofilia pulmonar tropical; aspergilosis bronconeumónica; aspergiloma; granulomas que contienen eosinófilos; angitis granulomatosa alérgica o síndrome de Churg-Strauss; poliarteritis nodosa (PAN); y vasculitis necrosante sistémica;

- dermatitis atópica; o dermatitis alérgica; o eczema alérgico o atópico;

- urticaria de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o urticaria que es un miembro seleccionado del grupo constituido por urticaria inmunomediada; urticaria mediada por complemento; urticaria inducida por materiales urticantes; urticaria inducida por agentes físicos; urticaria inducida por estrés; urticaria idiopática; urticaria aguda; urticaria crónica; angioedema; urticaria colinérgica; criourticaria de la forma de autosoma dominante o de la forma adquirida; urticaria de contacto; megaurticaria; y urticaria papular;

- conjuntivitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o conjuntivitis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por conjuntivitis actínica; conjuntivitis catarral aguda; conjuntivitis contagiosa aguda; conjuntivitis alérgica; conjuntivitis atópica; conjuntivitis catarral crónica; conjuntivitis purulenta; y conjuntivitis primaveral;

- uveítis de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o uveítis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por inflamación de toda o parte de la úvea; uveítis anterior; iritis; ciclitis; iridociclitis; uveítis granulomatosa; uveítis no granulomatosa; uveítis facoantígena; uveítis posterior; coroiditis; y corioretinitis;

- soriasis;

- esclerosis múltiple de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o esclerosis múltiple que es un miembro seleccionado del grupo constituido por esclerosis múltiple progresiva primaria; y esclerosis múltiple recidivante remitente;

- enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis; o una enfermedad autoinmunitaria/inflamatoria que es un miembro seleccionado del grupo constituido por trastornos hematológicos autoinmunitarios; anemia hemolítica; anemia aplásica; eritrocitopenia pura; púrpura trombocitopénica idiopática; lupus eritematoso sistémico; policondritis; escleroderma; granulomatosis de Wegner; dermatomiositis; hepatitis activa crónica; miastenia grave; síndrome de Stevens-Johnson; esprue idiopática; enfermedades inflamatorias del intestino autoinmunitarias; colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn; oftalmopatía endocrina; enfermedad de Grave; sarcoidosis; alveolitis; neumonitis por hipersensibilidad crónica; cirrosis biliar primaria; diabetes juvenil o diabetes melitus tipo I; uveítis anterior; uveítis granulomatosa o posterior; queratoconjuntivitis seca; queratoconjuntivitis epidémica; fibrosis pulmonar intersticial difusa o fibrosis pulmonar intersticial; fibrosis pulmonar

idiopática; fibrosis quística; artritis soriásica; glomerulonefritis con y sin síndrome nefrótico; glomerulonefritis aguda; síndrome nefrótico idiopático; nefropatía de cambio mínimo; enfermedades cutáneas inflamatorias/hiperproliferativas; soriasis; dermatitis atópica; dermatitis de contacto; dermatitis alérgica de contacto; pénfigo familiar benigno; pénfigo eritematoso; pénfigo foliáceo; y pénfigo vulgar;

- prevención del rechazo de aloinjertos tras el trasplante de órganos;

- enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o enfermedad inflamatoria del intestino que es un miembro seleccionado del grupo constituido por colitis ulcerosa (UC); colitis colágena; colitis poliposa; colitis transparietal; y enfermedad de Crohn (CD);

- choque séptico de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o choque séptico que es un miembro seleccionado del grupo constituido por insuficiencia renal; insuficiencia renal aguda; caquexia; caquexia por malaria; caquexia hipofisiaria; caquexia urémica; caquexia cardiaca; caquexia suprarrenal o enfermedad de Addison; caquexia cancerosa; y caquexia como consecuencia de infección por el virus de inmunodeficiencia humano (VIH);

- lesión hepática;

- hipetensión pulmonar; e hipertensión pulmonar inducida por hipoxia;

- enfermedades de pérdida ósea; osteoporosis primaria; y osteoporosis secundaria;

- trastornos del sistema nervioso central de cualquier tipo, etiología, o patogénesis; o un trastorno del sistema nervioso central que es un miembro seleccionado del grupo constituido por depresión; enfermedad de Parkinson; deterioro del aprendizaje y memoria; disquinesia tardía; drogodependencia; demencia ateriosclerótica; y demencias que acompañan el corea de Huntington, enfermedad de

Wilson, parálisis agitante, y atrofias talámicas;

- infección, especialmente infección por virus en las que tales virus aumentan la producción de TNF-α en su huésped, o en las que tales virus son sensibles a la regulación por aumento de TNF-α en su huésped de forma que su replicación u otras actividades vitales sufren un impacto adverso, incluyendo un virus que es un miembro seleccionado del grupo constituido por VIH-1, VIH-2, y VIH-3; citomegalovirus, CMV; gripe; adenovirus; y virus del Herpes, incluyendo *Herpes zoster* y *Herpes simplex*;

- infecciones por levaduras y hongos en las que dichas levaduras y hongos son sensibles a regulación por aumento mediante TNF-α o provocan la producción de TNF-α en su huésped, cuando se administra junto con otros fármacos de elección para el tratamiento de infecciones sistémicas de levaduras y hongos, incluyendo pero sin limitación, polimixinas; Polimicina B; imidazoles, clotrimazol, econazol, miconazol, y cetoconazol; triazoles, fluconazol e itranazol; y anfotericinas, por ejemplo, Amfotericina B y Anfotericina B liposómica.

- lesión por isquemia - reperfusión; diabetes autoinmunitaria; autoinmunidad retiniana; leucemia linfocítica crónica; infecciones por VIH; lupus eritematoso; enfermedad renal y ureteral; trastornos urogenitales y gastrointestinales; y enfermedades de próstata.

10. La combinación de un compuesto de Fórmula (1.0.0) como se define en la reivindicación 1 junto con uno o más miembros seleccionados del grupo constituido por los siguientes:

(a) Inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos: inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) y antagonistas de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) seleccionados del grupo constituido por zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin;

Abbott-79175; Abbott-85761; *N*-(sustituido en 5)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas de Fórmula (5.2.8); 2,6-di-*terc*-butilfenolhidrazonas de Fórmula (5.2.10); la clase de metoxitetrahidropiranos que incluye Zeneca ZD-2138 de Fórmula (5.2.11); el compuesto SB-210661 de Fórmula (5.2.12) y la clase a la que pertenece; la clase de compuestos de 2-cianonaftaleno sustituido con piridilo a la que pertenece L-739.010; la clase de compuestos de 2-cianoquinolina a la que pertenece L-746.530; las clases de compuestos de indol y quinolina a la que pertenecen MK-591, MK-886, y BAY x 1005;

(b) Antagonistas de los receptores de leucotrienos, LTB_4, LTC_4, LTD_4, y LTE_4 seleccionados del grupo constituido por la clase de compuestos fenotiazin-3-ona a la que pertenece L-651.392; la clase de compuestos de amidino a la que pertenece CGS-25019c; la clase de benzoxaolaminas a la que pertenece ontazolast; la clase de bencenocarboximidamidas a la que pertenece BIIL 284/260; y las clases de compuestos a las que pertencen zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913; iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195;

(c) Inhibidores de PDE4 incluyendo inhibidores de la isoforma PDE4D;

(d) Inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO); o antagonistas de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP);

(e) Inhibidotes duales de 5-lipoxigenasa (5-LO) y antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF);

(f) Antagonistas de leucotrienos (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB_4, LTC_4, LTD_4, y LTE_4;

(g) Antagonistas antihistamínicos del receptor H_1 incluyendo cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, y clorfeniramina;

(h) Antagonistas gastroprotectores del receptor H_2;

(i) Agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de los

adrenorreceptores α_1 y α_2 administrados oral o tópicamente para uso descongestivo, incluyendo propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina; clorhidrato de xilometazolina, y clorhidrato de etilnorepinefrina;

(j) Agonistas de los adrenorreceptores α_1 y α_2 en combinación con inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO);

(k) Agentes anticolinérgicos incluyendo bromuro de ipratropio;

(l) Agonistas de los adrenorreceptores β_1 a β_4 incluyendo isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol;

(m) Teofilina y aminofilina;

(n) Cromoglicato sódico;

(o) Antagonistas de los receptores muscarínicos (M1, M2, y M3);

(p) Inhibidores de COX-1 (NSAID); inhibidores selectivos de COX-2 incluyendo rofecoxib; y NSAID de óxido nítrico;

(q) Miméticos del factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-1);

(r) Ciclesonida;

(s) Glucocorticoides inhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos, incluyendo flunisolida, acetonida de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, y furoato de mometasona;

(t) Inhibidores de triptasa;

(u) Antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF);

(v) Antincuerpos monoclonales contra entidades inflamatorias endógenas;

(w) IPL 576;

(x) Agentes contra el factor necrosante tumoral (TNFα) incluyendo

Etanercept, Infliximab, y D2E7;

(y) DMARD incluyendo Leflunomida;

(z) Péptidos TCR;

(aa) Inhibidores de la enzima convertidora de interleucina (ICE);

(bb) Inhibidores de IMPDH;

(cc) Inhibidores de la molécula de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4;

(dd) Catepsinas;

(ee) Inhibidores de MAP cinasa;

(ff) Inhibidores de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa;

(gg) Antagonistas de los receptores de quinina-B_1 y B_2;

(hh) Oro en forma de grupo aurotio junto con diversos grupos hidrófilos;

(ii) Agentes inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina, azatioprina, y metotrexato;

(jj) Agentes contra la gota, por ejemplo colchicina;

(kk) Inhibidores de la xantina oxidasa; por ejemplo alopurinol;

(ll) Agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona, y benzobromarona;

(mm) Agentes antineoplásicos, especialmente fármacos antimitóticos incluyendo los alcaloides de la vinca tales como vinblastina y vincristina;

(nn) Secretagogos de la hormona del crecimiento;

(oo) Inhibidores de las metaloproteasas de matriz (MMP), es decir las estromelisinas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasas, especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11);

(pp) Factor de crecimiento transformador (TGFβ);

(qq) Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF);

(rr) Factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF);

(ss) Factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF);

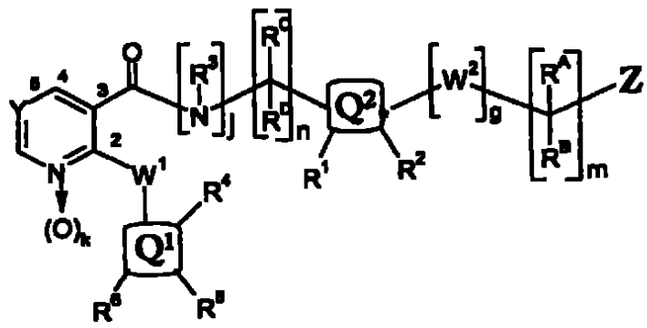
(tt) Crema de capsaicina;

(uu) Agentes antieméticos incluyendo antagonistas del receptor NK-1 y D-4418; y

(vv) Antidepresivos.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

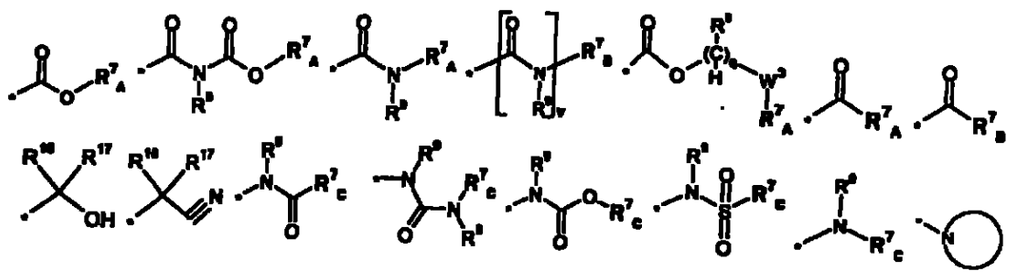
Compuestos de utilidad como inhibidores de PDE4 en el tratamiento de enfermedades reguladas por la activación y desgranulación de eosinófilos, especialmente asma, bronquitis crónica, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica de fórmula:



donde j es 0 ó 1 con la condición de que cuando j es 0, n debe ser 2; k es 0 ó 1; m es 0, 1, ó 2; n es 1 ó 2; W^1 es -O-; o -S(=O)$_t$-, donde t es 0, 1, ó 2; o -N(R^3)-; W^2 es -O-CR^AR^B-, o está ausente; Y es =C($R^1{}_a$)- o [N ⇨(O)$_k$]- donde k es 0 ó 1; R^A y R^B son -H; -F; -CF_3; alquilo C_1-C_4; cicloalquilo C_3-C_7; fenilo; o bencilo sustituido con 0 a 3 sustituyentes R^{10}; o R^A y R^B se toman conjuntamente, pero únicamente en el caso en que m es 1, para formar un resto espiro; R^C y R^D tienen el mismo significado que R^A y R^B pero uno de ellos debe ser -H, R^1 y R^2 son -H; -F; -Cl; -CN; -NO_2; -alquilo C_1-C_4; -alquinilo C_2-C_4; -alquilo (C_1-C_3) fluorado; -OR^{16}; y -C(=O)$NR^{22}{}_aR^{22}{}_b$; R^3 es -H; -alquilo C_1-C_3; fenilo; bencilo; o -OR^{16}; R^4, R^5 y R^6 además de otros significados pueden tomarse conjuntamente para formar, por ejemplo



Q^1 es un sistema de anillos de carbono saturados o insaturados que es un monociclo de 3 a 7 miembros, o que es un policiclo condensado de 7 a 12 miembros; con la condición de que Q^1 no es un resto biarilo discontinuo o restringido como se define en Q^2; donde opcionalmente un átomo de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo seleccionado de N, O, y S; donde opcionalmente un segundo átomo de carbono del mismo, y de forma adicional opcionalmente un tercer átomo de carbono del mismo pueden reemplazarse por N; Q^2 es un resto biarilo discontinuo o restringido constituido por un sistema de anillos de carbono saturados o insaturados que es un monociclo de 3- a 7- miembros, o que es un policiclo condensado de 7 a 12 miembros; donde opcionalmente un átomo de carbono de dicho sistema de anillos de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo seleccionado de N, O, y S; donde opcionalmente un segundo átomo de carbono del mismo, y de forma adicional opcionalmente un tercer átomo de carbono del mismo pueden reemplazarse por N; **Z** se selecciona de:



36
783

. SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO Folios: 454
Radicacion : 03053415 00000000
Fecha (AMD): 2003-12-03 17:43:46
Tramite : 011 PCI-PRIMERA 5/9 FISC. MACI 444 REPUBLICA
Dependencia: 25000 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 84,499
FECHA : NOVIEMBRE 20 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13594215	20/11/2003	2,500,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	82,000.00
		TOTAL : $	82,000.00

SON: OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

325

PETITORIO

784

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE :

[X]	Patente de Invención	[ ]	Patente de Modelo de Utilidad
[ ]	Capítulo I.	[X]	Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC.

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Connecticut, Estados Unidos de América.

Teléfono: Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C. Calle 100 No. 8A-55 Piso 10

Teléfono: 6386200 Fax: 6386201

E-Mail: filings.olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número 79.782.747 Btá TP 74.295

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: Robert James Chambers, Thomas Victor Magee, Anthony Marfat

Dirección: Eastern Point Road, Groton, CT 06340, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE.

(5) PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB01/02341 Fecha Diciembre 6, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/060875 Fecha Agosto 8, 2002

(6) Título (54) *DERIVADOS BIARILICOS DE NICOTINAMIDA DE UTILIDAD COMO IINHIBIDORES DE ISOZIMA PDE4*

(7) Clasificación Internacional (51)

(8) Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Enero 31, 2001	60/265,492

(9) Comprobante de pago No. 52671 **Fecha** 28-07-03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

3278

(10) **ANEXOS**

785

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARATERISTICA**

(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Btá T.P. 74295

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De: OFICINA INTERNACIONAL
Para: LUMB, J. Trevor
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América

NOTIFICACION DE UN REGISTRO DE CAMBIO
(Regla PCT 92bis.1 e Instrucciones Administrativas, Sección 422)
NOTIFICACION IMPORTANTE

Fecha de envío: 25 de junio de 2003
Referencia de Solicitante o Agente: PC 11897ARMS
Solicitud Internacional: PCT/IB01/02341
Fecha de presentación internacional: 6 de diciembre de 2001

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en archivo con respecto a:
X el solicitante
_ el inventor
_ el agente
_ representante común

Nombre y Dirección:
PFIZER PRODUCTORS INC.
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América

Nacionalidad: US
Residencia: US

2. Por medio de la presente, la Oficina Internacional notifica al solicitante que el siguiente cambio ha sido registrado con respecto a:
_ la persona
X el nombre
_ la dirección
_ la nacionalidad
_ la residencia

Nombre y Dirección:
PFIZER PRODUCTS INC.
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América

Nacionalidad: US
Residencia: US

330

787

3. Observaciones adicionales, si dan lugar:

4. Una copia de esta notificación ha sido enviado a:
_ la Oficina receptora
_ la Autoridad de Búsqueda Internacional
_ la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional
_ las Oficinas designadas involucradas
_ las Oficinas elegidas
_ otros:

La Oficina Internacional de la OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20, Suiza

Funcionario:
Gabriele BAEHR
Teléfono: (41-22) 338-9829

03/101

PCT/IB01/02341

PATENT COOPERATION TREATY

3/3?

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

LUMB, J., Trevor
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
United States of America

JUN 2 6 2003

Date of mailing (day/month/year)	IMPORTANT NOTIFICATION
25 June 2003 (25.06.03)	
Applicant's or agent's file reference: PC11897ARMS	
International application no.: PCT/IB01/02341	International filing date (day/month/year): 06 December 2001 (06.12.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [ ] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address:
PFIZER PRODUCTORS INC.
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [X] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address:
PFIZER PRODUCTS INC.
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[ ] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:
Gabriele BAEHR

Telephone No. (41-22) 338 8828

Form PCT/IB/306 (March 1994) 005711718

382

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER PRODUCTS INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

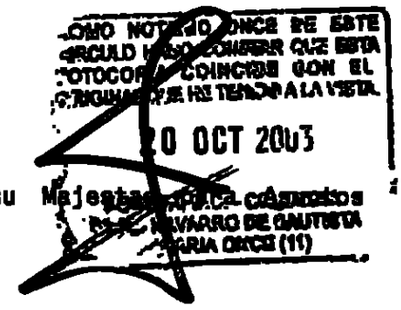
APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado



Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Marlen Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

385
790

Power of Attorney

The undersigned,

Pfizer Products Inc.

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City,Country/Ciudad,País: New York, USA



374 (841)

791

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 14 Day Of July 2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO NO CONFRONTO CON ESTA FOTOCOPIA QUE TUVE A LA VISTA
20 OCT 2003
BOGOTA D.C. - COLOMBIA
DR. NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by — K Greenwood
   a été signé par

3. Acting in the capacity of — Notary Public
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of — The Said Notary Public
   est revêtu du sceau/timbre de

   Certified/Attesté
5. at London/à Londres — 6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210435**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: R. Bawden

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020

2° EXAMEN DE FORMA SOLICITUD PCT, PATENTE DE INVENCION

Radicación N° **03-65415**

Concepto Técnico N° **681**
Clasificación Internacional de Patentes:
Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486, se determinó que esta solicitud de **Patente:**

SI [√] NO [ ] Contiene un resumen de la invención (Art. 26-e)

SI [√] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención (Art. 27-d)

SI [√] NO [ ] Contiene la descripción de la invención (Art. 26-b)

SI [ ] NO [ ] NO ES APLICABLE [√] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art. 26-d)

SI [√] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones (Art. 26-c)

SI [ ] NO [ ] NO ES APLICABLE [√] Han sido desarrollados los productos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art. 26-h)

SI [ ] NO [ ] NO ES APLICABLE [√] Los productos y o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los Países Miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes (Art. 26-i)

SI [ ] NO [√] La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art. 26-j)

SI [√] NO [ ] NO ES APLICABLE [ ] La prioridad coincide con la materia reivindicada.

SI [√] NO [ ] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [√] NO [ ] Ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO: 202063

Bogotá D C, 28 de septiembre de 2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

793

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC.

REFERENCIA:	Radicación N°	**03-65415**
	Solicitud internacional	**PCT/IB01/02341**
	Fecha inicio fase nacional	**2003-08-31**
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	**1506**
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, 2020

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

794

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. **03-065415**

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **546**,

DE FECHA **30** DE **NOVIEMBRE** DE **2004**, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL **24** DE **FEBRERO** DE **2005**.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI __ **X** ____ NO_____ _ _____

Bogotá D.C., Marzo de 2005