

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 705**

51 Int. Cl.:

C07D 209/48 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2019 PCT/EP2019/055576**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2019 WO19170750**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2019 E 19712695 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2024 EP 3762365**

54 Título: **Métodos y composiciones de los profármacos isoindolin-1,3-diona e isoindol útiles para el tratamiento del cáncer, colitis ulcerosa y enfermedades inflamatorias relacionadas**

30 Prioridad:

07.03.2018 US 201862639650 P

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

15.11.2024

73 Titular/es:

**AMGEN (EUROPE) GMBH (100.0%)
Floor 6-8, Suurstoffi 22
6343 Risch-Rotkreuz, CH**

72 Inventor/es:

BAKER, WILLIAM R.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 987 705 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos y composiciones de los profármacos isoindolin-1,3-diona e isoindol útiles para el tratamiento del cáncer, colitis ulcerosa y enfermedades inflamatorias relacionadas

5 CAMPO

[0001] La presente descripción se refiere a una clase novedosa de profármacos antiinflamatorios de molécula pequeña de un inhibidor de benzofenona de PDE4 de IL-1 β y TNF- α . Estos profármacos novedosos se activan por bacterias colónicas que residen en el intestino grueso, liberando de ese modo tanto el inhibidor de PDE4 antiinflamatorio de molécula pequeña como el ácido 5-aminosalicílico en el sitio de la enfermedad inflamatoria, la lámina propia. Los profármacos novedosos y usos de los mismos proporcionan una modalidad de tratamiento eficaz para el cáncer, la psoriasis en placas, la artritis psoriásica, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Antecedentes

[0002] La colitis ulcerosa (UC) es una enfermedad del colon que incluye úlceras o llagas abiertas características, que se producen en 35-100 personas por cada 100.000 personas en los EE. UU. La UC se caracteriza por una inflamación recidivante crónica del tubo gastrointestinal que surge de una activación inadecuada del sistema inmunológico de las mucosas. Un desequilibrio entre las citocinas pro y antiinflamatorias que están presentes en la UC conduce a la destrucción de la integridad tisular normal (Papadakis KA, Targan SR, "Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease". Annual Rev. Med. 2000; 51: 289-98). El tratamiento de la UC normalmente implicar la administración de fármacos antiinflamatorios para detener la inflamación subyacente asociada con la enfermedad por inhibición de citocinas proinflamatorias. En general, se emplean fármacos de cuatro clases únicas, que son: aminosalicilatos, glucocorticoides, inmunomoduladores y biológicos anti-TNF. El ácido 5-aminosalicílico y sus profármacos de azo se usan ampliamente y se posicionan como tratamiento de primera línea. Un ejemplo de profármacos de azo incluyen osalazina, balsalazida y sulfasalazina. Los tres profármacos están aprobados para tratar la inflamación asociada con colitis ulcerosa (UC). (Kruis, W.; Schreiber, I.; Theuer, D.; Brandes, J. W.; Schütz, E.; Howaldt, S.; Krakamp, B.; Hämling, J.; Mönnikes, H.; Koop, I.; Stolte, M.; Pallant, D.; Ewald, U.. "Low dose balsalazide (1,5 g twice daily) and mesalazine (0,5 g three times daily) maintained remission of colitis ulcerosa but high dose balsalazide (3,0 g twice daily) was superior in preventing relapses". Gut 2001, 49 (6): 783-789.). Los profármacos de azo liberan de manera eficaz el fármaco antiinflamatorio, ácido 5-aminosalicílico, tras la activación (reducción del profármaco) por las bacterias entéricas que residen en el colon. En el caso de balsalazida y sulfasalazina, los productos secundarios inactivos, ácido 3-(4-amino-benzoilamino)-propiónico y sulfapiridina, también se liberan, respectivamente. Un beneficio adicional de la sulfasalazina es que pasa sin modificaciones a través del tubo gastrointestinal superior hasta alcanzar el colon donde se metaboliza. Por lo tanto, se cree que el modo de acción principal de la sulfasalazina se logra mediante la administración tópica dentro del intestino. Los glucocorticoides ya sean sistémicos (prednisona) o tópicos (budesonida, Entocort) se usan actualmente para suprimir la inflamación en la UC y estos fármacos son muy eficaces en el tratamiento de la inflamación subyacente. Desafortunadamente, la terapia con glucocorticoides está cargada de efectos secundarios graves para incluir insuficiencia del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, osteoporosis, diabetes, miopatía por esteroides y complicaciones infecciosas y neuropsiquiátricas, limitando por tanto su amplio uso especialmente en pacientes ancianos. Debido a estos graves efectos secundarios se han desarrollado preparaciones tópicas por vía rectal (supositorio). Los inmunomoduladores tales como mercaptopurina, metotrexato, azatioprina y ciclosporina normalmente se reservan para pacientes con enfermedad que no responde y para mantener la remisión. Por tanto, los inmunomoduladores se reservan como una opción de tratamiento de segunda línea debido a sus graves efectos inmunosupresores. Los biológicos anti-TNF tales como Adalimumab (Humira), cerolizumab (Cimzia), golimumab (Simponi) e infliximab (Remicade) se dirigen a componentes específicos de la respuesta inmune, a saber, TNF α y sus receptores. Los biológicos, aunque eficaces para inducir y mantener la remisión, son costosos y requieren la administración parental. Adicionalmente, estos fármacos suprimen el sistema inmunológico lo suficiente para justificar la preocupación por la infección bacteriana/viral de los pacientes que reciben esta terapia.

[0003] El tratamiento no tratado o ineficaz de la UC puede conducir a cáncer de colon y, en determinados casos, los pacientes requerirán colectomía, una retirada parcial o total del intestino grueso. Este procedimiento quirúrgico agresivo es necesario para detener la enfermedad y, si bien es efectivo, el procedimiento hace que el paciente no pueda eliminar el agua de las heces. Ahora está claro que se necesitan modalidades de tratamiento más nuevas y eficaces para la UC.

[0004] La fosfodiesterasa 4 (PDE4) es un miembro importante de una gran familia de enzimas PDE. La PDE4 es una adenosina monofosfatasa cíclica específica (cAMP) que convierte el cAMP en la célula en AMP. Por lo tanto, la

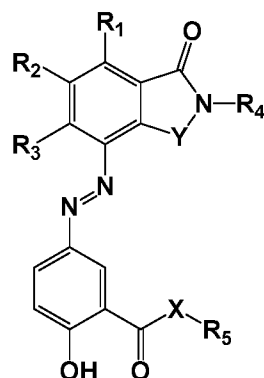
inhibición de la conversión de cAMP a AMP (inhibición de PDE4) eleva los niveles intracelulares de cAMP, influyendo de ese modo en múltiples vías de señalización intracelular. (Odingo, J. O. Inhibitors of PDE4: una revisión de la bibliografía de patentes reciente. *Exp. Opin. Ther. Pat.* **2005**, 15, 773-787). Una consecuencia importante del AMPc elevado es el bloqueo del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), una citocina clave en la cascada inflamatoria. Los niveles elevados de TNF- α se han asociado con numerosas enfermedades inflamatorias incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal, específicamente la colitis ulcerosa. De hecho, los inhibidores de PDE4 han demostrado eficacia en modelos animales de UC (Loher, *et al.*, The specificity-type-4-phosphodiesterase inhibitor mesopram alleviates experimental colitis in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, 305, 549-556; Maeda, T. *et al.* Effects of intravenous and oral administration of OPC-6535 in a rat model of 2,4,6-trinitro benzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis. *Gut* 41 (suppl. 3), A112, **1997**; Puig, J. *et al.* Curative effects of phosphodiesterase 4 inhibitors in dextra sulfate sodium-induced colitis in the rat *Gastroenterology* 114, G4357 **1998**; Videla, S. *et al.* Selective inhibition of phosphodiesterase type IV ameliorates chronic colitis and prevents intestinal fibrosis. *Gastroenterology* 114, G4542 1998.

Hassan G. S. *et al.*: "Design, synthesis and anti-ulcerogenic effect of some of furos-salicyl acid derivatives on acetic acid induced ulcerative colitis", 2010, describen profármacos aza estructuralmente diferentes del ácido 5-aminosalicílico, en los que los profármacos se activan mediante escisión enzimática para liberar dos agentes activos para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa (CU). El documento WO 2012/083153 A1 describe conjugados que contienen diversos "restos de apremilast", los conjugados son conjugados poliméricos/oligoméricos ("POLY") unidos covalentemente al resto de apremilast a través de un grupo espaciador ("X"), en donde el espaciador es preferiblemente hidrolíticamente estable y también es preferiblemente enzimáticamente estable. Müller G.W. *et al.*: "Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF α production", 1999, dan a conocer los derivados de amina lenalidomida y pomalidomida. K. Harveer *et al.*: "Synthesis, characterization and radical scavenging activity of aromatic amine conjugates of 5-aminoalicylic acid", 2014, y Dhaneshwar Suneela *et al.*: "Azo Reductase-Activated Colon-Targeting Prodrugs of Aminosaliclates for Inflammatory Bowel Disease: Preparation, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile", 2013, describen el uso de derivados (naftaleno) del 5-ASA. Los documentos US 2 472 965 A, EP 0 856 562 A1 y Reichel I.; Balit A.: "Componenta de separare in sinteza colorantilor VII. spectre de absorptie a le unor coloranti azoici, cu paticipare a componentelor centrale naftalin-1,5~i-1,4-disazoice cu participare A", 1957 dan a conocer compuestos estructuralmente relacionados que se diferencian por el anillo que contiene N en la bicicleta y en el grupo R4. Las náuseas y la emesis parecen ser los principales acontecimientos adversos (EA) asociados con los inhibidores de PDE4, por tanto estos EA podrían limitar su uso para tratar IBD o al menos limitar la dosis eficaz que hace que la vía oral sea ineficaz. Una estrategia potencial para superar esta limitación sería a) desarrollar una terapéutica oral que administre el inhibidor de PDE4 directamente a la lámina propia colónica evitando su absorción en la circulación portal y b) diseñar una terapéutica inhibidora de PDE4 que cuando experimente un extenso metabolismo de primer paso.

[0005] Actualmente existe una necesidad insatisfecha de tratamientos eficaces para la UC con inhibidores de PDE4 de molécula pequeña potentes, que no se absorben o que se absorben mínimamente. Además, la administración tópica de un inhibidor de PDE4 directamente a la lámina propia colónica es una estrategia lógica para evitar los efectos secundarios adversos asociados con la administración y absorción sistémica.

SUMARIO

[0006] En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (I):



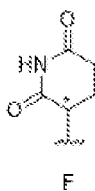
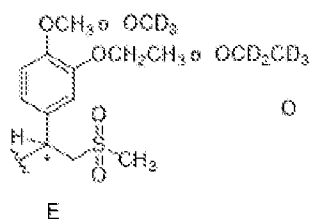
o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, en la que:

X es O o NH;

Y es CH₂ o C=O;

R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno o deuterio;

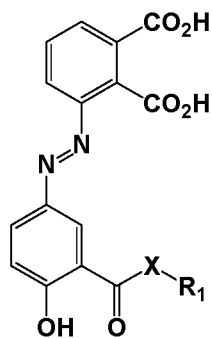
R₄ es E o F



R⁵ es hidrógeno, -CH₂CO₂H, -(CH₂CH₂O)_n-CH₃ y n = 1-20.

[0007] En una realización adicional, la descripción proporciona un compuesto de fórmula (II):

(II)



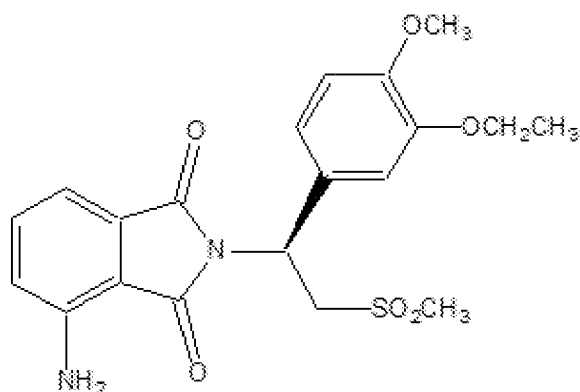
o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, en la que:

X es O o NH;

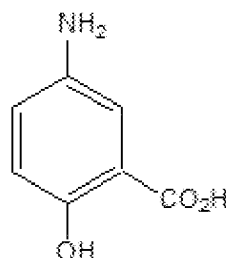
R₁ es hidrógeno, alquilo, alquilo ramificado, t-butilo, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -(CH₂CH₂O)_n-CH₃ y n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

[0008] Un objetivo de la presente descripción es proporcionar un profármaco de azo no absorbido de un inhibidor de PDE4 que administra dos terapéuticos antiinflamatorios al colon, un inhibidor de PDE4 y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA):

[0009] Un objetivo de la presente descripción es proporcionar un profármaco de azo no absorbido de un inhibidor de PDE4 que administra dos terapéuticos antiinflamatorios al colon, un inhibidor de PDE4 y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA):



Inhibidor PDE4



ácido 5-aminosalicílico

Un segundo objetivo de la presente descripción es desarrollar un profármaco que permanece en el tubo GI mediante modificación del profármaco.

5 [0010] Por tanto, se proporcionan en el presente documento profármacos de azo de los inhibidores antiinflamatorios de isoindolina-1,3-dionas e isoindoles de molécula pequeña (documentos US 8.853.175 B2, US 7.182.953 B2, US 7.325.355 B2, Hon-Wah Man et al. J. Medicinal Chemistry, **2009**, 52, 1522-1524 y referencias relacionadas). Cuando se administran estos profármacos novedosos por vía oral a animales de experimentación (ratas) en un modelo de inflamación colónica, los profármacos se escinden y se liberan tanto el inhibidor de PDE4 como el 5-ASA.

10 [0011] La eficacia in vivo demostrada en el modelo TNBS de inflamación colónica de rata es el resultado del inhibidor de PDE4 y no del 5-ASA. El ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) es inactivo en el modelo TNBS. Además, el inhibidor de PDE4 liberado del profármaco de azo se concentra en el tejido del colon (lámina propia). Dependiendo de la cantidad de fármaco administrado, ahora es posible administrar dos medicamentos antiinflamatorios al colon en una molécula.

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0012] Los aspectos anteriores y muchas de las ventajas concomitantes de los compuestos dados a conocer en el presente documento se apreciarán más fácilmente a medida que se entiendan mejor por referencia a la siguiente descripción detallada, cuando se toma junto con los dibujos adjuntos.

20 La figura 1 muestra el efecto sobre el peso corporal en un modelo animal después de tratamientos orales con un profármaco según una realización en comparación con otra terapia.

La figura 2 muestra el efecto sobre el peso del colon en un modelo animal después de tratamientos orales con un profármaco según una realización en comparación con otra terapia.

La figura 3 muestra el efecto sobre la longitud del colon en un modelo animal después de tratamientos orales con un profármaco según una realización en comparación con otra terapia.

25 La figura 4 muestra el efecto sobre la razón colónica en un modelo animal después de tratamientos orales con un profármaco según una realización en comparación con otra terapia.

La figura 5 muestra el efecto sobre los parámetros colónicos en un modelo animal después de tratamientos orales con un profármaco según una realización en comparación con otra terapia.

30 La figura 6 muestra el efecto sobre la longitud de la ulcera en un modelo animal después de tratamientos orales con un profármaco según una realización en comparación con otra terapia.

La figura 7 muestra el efecto sobre el espesor de la pared del colon en un modelo animal después de tratamientos orales con un profármaco según una realización en comparación con otra terapia.

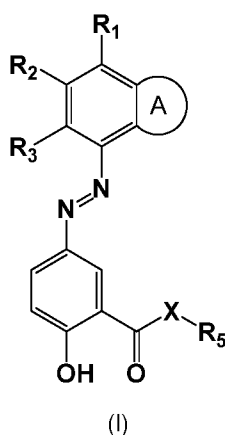
La figura 8 muestra el efecto sobre la puntuación colónica en un modelo animal después de tratamientos orales con un profármaco según una realización en comparación con otra terapia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0013] La siguiente descripción proporciona detalles específicos para una comprensión profunda y una descripción habilitante para las realizaciones de la descripción. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que la descripción puede practicarse sin estos detalles. En otros casos, las estructuras y funciones bien conocidas no se han mostrado o descrito en detalle para evitar oscurecer innecesariamente la descripción de las realizaciones de la descripción.

[0014] En vista de la presente descripción, los compuestos descritos en el presente documento pueden configurarse por un experto en la técnica para cumplir la necesidad deseada. En general, los compuestos dados a conocer proporcionan mejoras en el tratamiento del cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, psoriasis en placas, artritis psoriásica, y colitis ulcerosa.

[0015] Una realización específica proporciona compuestos de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, en la que:

X se selecciona independientemente de O o NH;

Y es CH₂ o C=O;

R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno o deuterio;

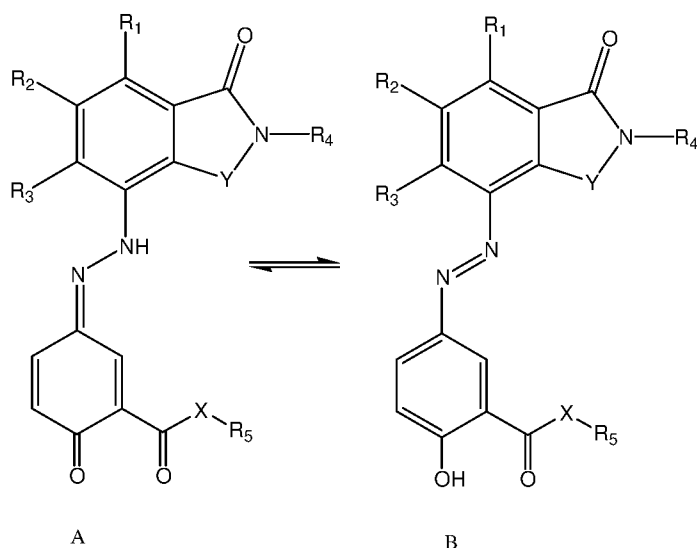
R₄ es E o F

R₅ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, -CH₂CO₂H, - (CH₂CH₂O)_n-CH₃, y n = 1-20; En algunas realizaciones, X = O o NH.

[0016] En algunas realizaciones, X = O y R₅ es hidrógeno.

[0017] En algunas realizaciones, X=NH y R₅ es -(CH₂CH₂O)_n-CH₃ y n = 1-10.

[0018] En determinados aspectos de la divulgación, un compuesto dentro del alcance de fórmula I tiene los siguientes tautómeros A y B:



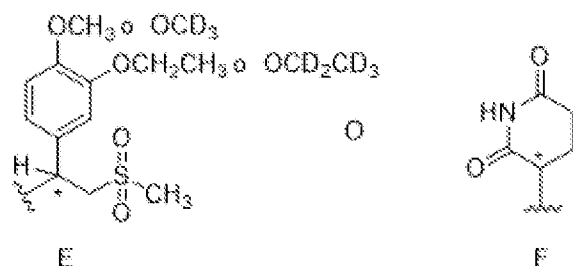
[0019] En algunos aspectos de la divulgación de tales compuestos son aquellos en los que $R_1 = R_2 = R_3 =$ hidrógeno, R_4 es subestructura D, Y es C=O y X es O. En realizaciones adicionales, R^5 es hidrógeno, R_8 es metilo, R_9 es etilo, y R_{10} es metilo.

5 [0020] En algunos aspectos de la divulgación de tales compuestos son aquellos en los que $R_1 = R_2 = R_3 =$ hidrógeno, R_4 es subestructura D, Y es CH_2 y X es O. En realizaciones adicionales, R^5 es hidrógeno, R_8 es metilo, R_9 es etilo, y R_{10} es metilo.

10 [0021] En algunos aspectos de la divulgación de tales compuestos son aquellos en los que $R_1 = R_2 = R_3 =$ hidrógeno, R_4 es subestructura C, Y es C=O y X es O. En realizaciones adicionales, R^5 es hidrógeno, R_8 es metilo, R_9 es etilo, y R_{10} es metilo.

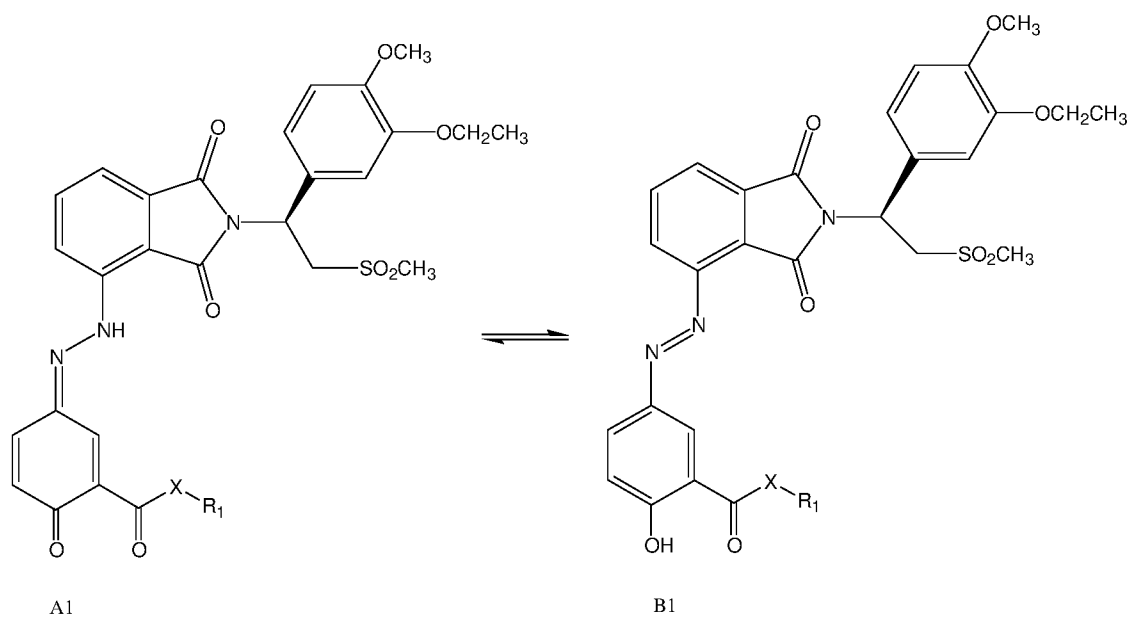
[0022] En algunos aspectos de la divulgación de tales compuestos son aquellos en los que $R_1 = R_2 = R_3 =$ hidrógeno, R_4 es subestructura C, Y es CH_2 y X es O. En realizaciones adicionales, R^5 es hidrógeno, R_8 es metilo, R_9 es etilo, y R_{10} es metilo.

15 [0023] En algunos aspectos de la divulgación, $R_1 = R_2 = R_3 =$ hidrógeno o deuterio. En determinadas realizaciones, $R_1 = R_2 = R_3 =$ hidrógeno. En algunas realizaciones, X = O o NH. En realizaciones adicionales, X = O. En otras realizaciones, X = -NH. En algunas realizaciones, R_4 es un radical representado por la fórmula E o F:

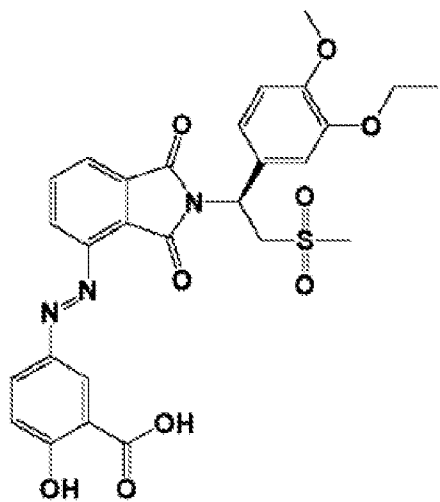


20 [0024] En algunos aspectos de la divulgación, R^5 es hidrógeno, $-CH_2CO_2H$, $-(CH_2CH_2O)_n-CH_3$ y $n = 1-20$. En otras realizaciones, R^5 es hidrógeno. En otras realizaciones, R^5 es $-(CH_2CH_2O)_n-CH_3$ y $n = 1-10$. En algunas realizaciones, $R_5 =$ hidrógeno y R_4 es subestructura C, R_8 es metilo o CD_3 , R_9 es etilo o CD_2CD_3 y R_{10} es metilo.

[0025] En algunos aspectos de la divulgación, un compuesto dentro del alcance de fórmula I tiene las siguientes estructuras tautoméricas representadas por A1 y B1:

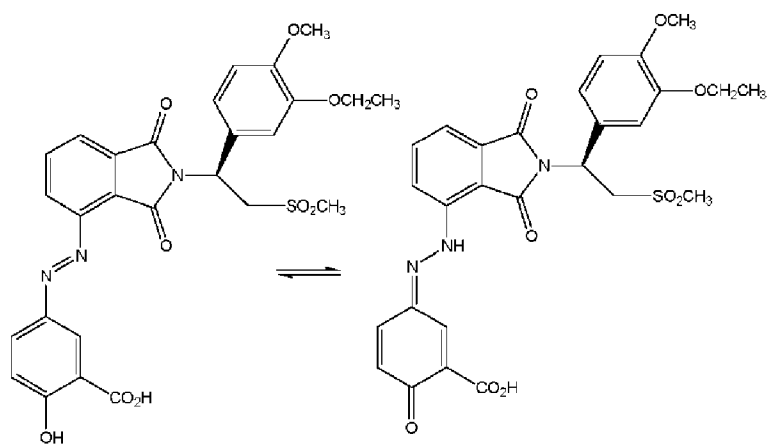


[0026] En algunas realizaciones, el compuesto es:

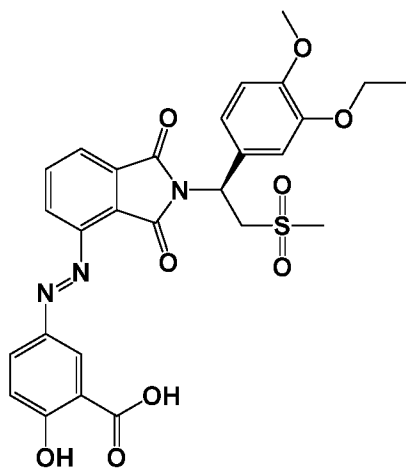


o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 [0027] En algunos aspectos de la divulgación, un compuesto dentro del alcance de la fórmula I tiene los siguientes tautómeros:

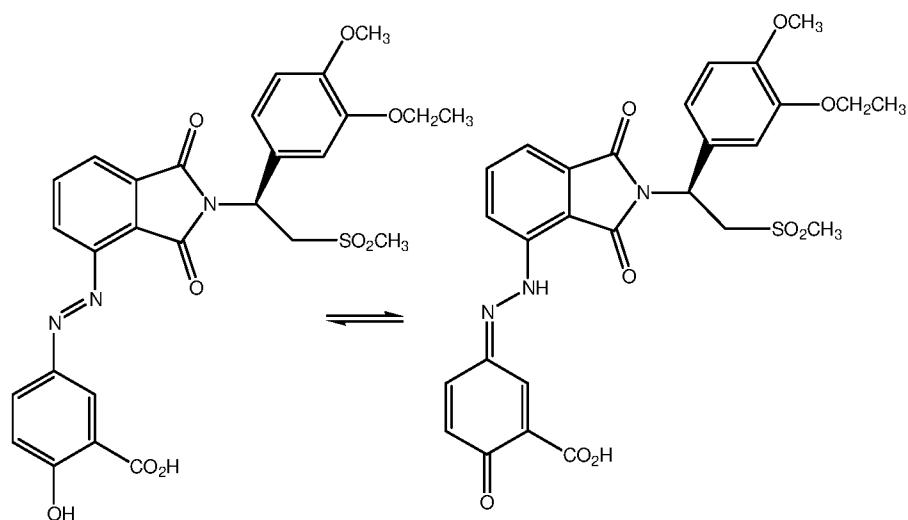


[0028] En algunas realizaciones, el compuesto es:

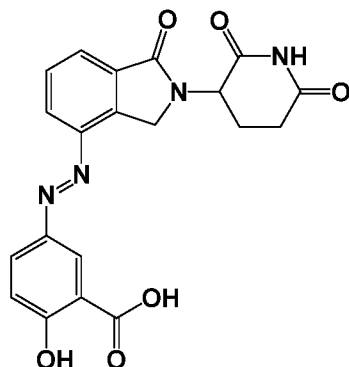


o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo.

5 [0029] En algunos aspectos de la divulgación, un compuesto dentro del alcance de fórmula I tiene los siguientes tautómeros:

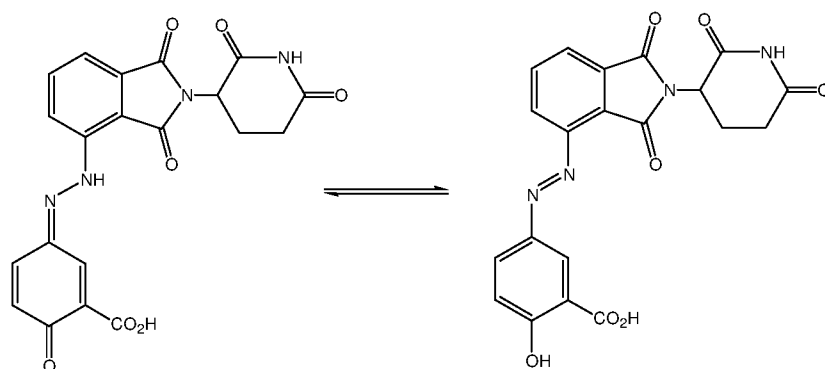


[0030] En algunas realizaciones, el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo.

5 [0031] En algunos aspectos de la divulgación, un compuesto dentro del alcance de fórmula I tiene los siguientes tautómeros:



[0032] En un aspecto adicional se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento y portador farmacéuticamente aceptable.

10 [0033] En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento para su uso como medicamento.

[0034] En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, es para su uso en un método para tratar colitis ulcerosa, en el que el método comprende administrar 1-3000 mg del compuesto una vez o dos veces al día por vía oral.

15 [0035] En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, es para su uso en un método para tratar psoriasis en placas, en el que el método comprende administrar 1-3000 mg del compuesto una vez o dos veces al día por vía oral.

[0036] En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, es para su uso en un método para tratar artritis psoriásica, en el que el método comprende administrar 1-3000 mg del compuesto una vez o dos veces al día por vía oral.

20 [0037] En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, es para su uso en un método para tratar cáncer, en el que el método comprende administrar 1-3000 mg una vez o dos veces al día por vía oral.

[0038] En una realización, el cáncer es cáncer colorrectal.

- [0039] En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, es para su uso en un método para tratar enfermedad inflamatoria intestinal, en el que el método comprende administrar 1-3000 mg una vez o dos veces al día por vía oral.
- 5 [0040] En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, es para su uso en un método para tratar enfermedad de Crohn, en el que el método comprende administrar 1-3000 mg una vez o dos veces al día por vía oral.
- [0041] En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, es para su uso en un método para tratar cáncer, en el que el método comprende administrar 1-3000 mg del compuesto como sal farmacéuticamente aceptable.
- 10 [0042] En una realización, el cáncer es cáncer colorrectal.
- [0043] En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, es para su uso en un método para tratar colitis ulcerosa, en el que el método comprende administrar 1-3000 mg del compuesto como sal farmacéuticamente aceptable.
- 15 [0044] En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, es para su uso en un método para tratar psoriasis en placas, en el que el método comprende, administrar 1-3000 mg del compuesto como sal farmacéuticamente aceptable.
- [0045] En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, es para su uso en un método para tratar artritis psoriásica, en el que el método comprende, administrar 1-3000 mg del compuesto como sal farmacéuticamente aceptable.
- 20 [0046] En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, es para su uso en un método para tratar enfermedad inflamatoria intestinal, en el que el método comprende, administrar 1-3000 mg del compuesto como sal farmacéuticamente aceptable.
- 25 [0047] En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, es para su uso en un método para tratar enfermedad de Crohn, en el que el método comprende, administrar 1-3000 mg del compuesto como sal farmacéuticamente aceptable.
- [0048] En algunas realizaciones, el método comprende administrar el compuesto una vez al día por vía oral.
- [0049] En algunas realizaciones, el método comprende administrar el compuesto a una dosis de 20 mg/kg o 60 mg/kg una vez al día por vía oral.
- 30 [0050] En general, la enseñanza técnica de una realización puede combinarse con la dada a conocer en otras realizaciones proporcionadas en el presente documento.
- [0051] Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protones desde un átomo de una molécula hasta otro átomo de la misma molécula, por ejemplo, tal como se muestra para las estructuras anteriores. Por tanto, las realizaciones incluyen tautómeros de los compuestos dados a conocer.
- 35 [0052] La descripción (no forma parte de la invención) también proporciona métodos para tratar o mejorar colitis ulcerosa que comprende administrar a un sujeto cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de la presente descripción o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40 [0053] Sin querer limitarse a ninguna teoría, se cree que en el colon los compuestos de la presente descripción se metabolizan para producir ácido aminosalicílico (5-ASA) y un inhibidor de PDE4, cada uno de los cuales es terapéutico en el tratamiento de la UC. Adicionalmente, debido a que se cree que los compuestos de la presente descripción se metabolizan principalmente en el colon, los inhibidores de 5-ASA y PDE4 no se administran por vía sistémica. Más bien, se administran localmente al colon donde se necesita tratamiento, lo que limita los efectos fuera del objetivo y permite dosis más bajas y mejora la seguridad y eficacia.
- 45 [0054] Las definiciones y explicaciones usadas en la presente descripción pretenden controlar en cualquier construcción futura a menos que se modifiquen de forma clara e inequívoca en los siguientes ejemplos o cuando la aplicación del significado haga que cualquier construcción sin sentido o esencialmente sin sentido. En los casos en los que la construcción del término lo vuelva sin sentido o esencialmente sin sentido, la definición debe tomarse de Webster's Dictionary, 3ª Edición o de un diccionario conocido por los expertos en la técnica, tal como Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology (Ed. Anthony Smith, Oxford University Press, Oxford, 2004).

- [0055] Los términos "un", "una", "el/la" y referentes similares usados en el presente documento (por ejemplo, en el contexto de las siguientes realizaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, A menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradice claramente por el contexto. La recitación de intervalos de valores en el presente documento pretende meramente servir como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo. A menos que se indique lo contrario en el presente documento, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se recitara individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en la presente pueden ser llevados a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto indique claramente lo contrario. El uso de todos y cualquiera de los ejemplos o las expresiones de ejemplo (por ejemplo, "tal como") en el presente documento pretende meramente iluminar mejor la descripción y no presenta una limitación al alcance de la descripción reivindicada de otro modo. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como una indicación de cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la descripción.
- [0056] A menos que el contexto requiera claramente lo contrario, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, las palabras "comprende", "que comprende" y similares deben interpretarse en un sentido inclusivo en oposición a un sentido exclusivo o exhaustivo; es decir, en el sentido de "incluye, pero no se limita a".
- [0057] El término "que consiste en" significa que un tema tiene al menos el 90%, el 95%, el 97%, el 98% o el 99% de las características o componentes declarados de los que consta. En otra realización el término "que consiste en" excluye del alcance de cualquier recitación posterior cualquier otra característica o componentes, excepto aquellos que no son esenciales para el efecto técnico que va a lograrse.
- [0058] Tal como se usa en el presente documento, los términos "o" debe interpretarse como inclusivos "o" que significan una cualquiera o cualquier combinación. Por tanto, "A, B o C" significa cualquiera de lo siguiente: "A; B; C; A y B; A y C; B y C; A, B y C". Una excepción a esta definición ocurrirá solo cuando una combinación de elementos, funciones, pasos o actos sean de alguna manera inherentemente mutuamente excluyentes.
- [0059] Las palabras que usan el número singular o plural también incluyen el número plural y singular, respectivamente. Adicionalmente, las palabras "en el presente documento", "anteriormente," y "a continuación" y palabras de importancia similar, cuando se usa en esta solicitud, se referirán a esta solicitud en su conjunto y no a ninguna parte particular de la solicitud.
- [0060] Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto", "individuo," o "paciente," usado de manera intercambiable, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, aves, cerdos, caballos, ganado (por ejemplo, cerdos, ovejas, cabras, ganado), primates o humanos. En una realización, el sujeto es un ser humano. En una realización, el individuo es un ser humano. En una realización, el paciente es un ser humano.
- [0061] Tal como se usa en el presente documento, un sujeto "que lo necesita" se refiere a un sujeto que tiene el trastorno o enfermedad a tratar o está predispuesto a, o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.
- [0062] Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento" y "que trata" significa: inhibir la progresión de la enfermedad; uso profiláctico por ejemplo, prevenir o limitar el desarrollo de una enfermedad, estado o trastorno en un individuo en un individuo que puede estar predispuesto o en riesgo de padecer la enfermedad, estado o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, estado o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, estado o trastorno; mejorar el estado de enfermedad al que se hace referencia, por ejemplo, mejorar una enfermedad, estado o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, estado o trastorno (es decir, revertir o mejorar la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad; o provocar el efecto biológico al que se hace referencia.
- [0063] Tal como se usa en el presente documento, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye uno o más de los siguientes: (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, estado o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, estado o trastorno pero que todavía no experimenta ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, estado o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, estado o enfermedad; y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, estado o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, estado o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

[0064] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento en general comprenden una combinación de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente, o excipiente. Tales composiciones están sustancialmente libres de componentes no farmacéuticamente aceptables, es decir, contienen cantidades de componentes no farmacéuticamente aceptables inferiores a las permitidas por los requisitos reglamentarios de EE. UU. En el momento de presentar esta solicitud. En algunas realizaciones de este aspecto, si el compuesto se disuelve o se suspende en agua, la composición comprende opcionalmente además un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son composiciones farmacéuticas sólidas (por ejemplo, comprimido, cápsulas, etc.).

[0065] Estas composiciones pueden prepararse de manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse mediante una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico en el área que va a tratarse. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a mucosas incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmico y transdérmico), ocular, oral o parenteral. Los métodos de administración ocular pueden incluir administración tópica (colirio), subconjuntival, periocular o intravítrea, inyección o introducción por catéter de balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede realizarse en forma de una sola dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

[0066] Además, las composiciones farmacéuticas pueden contener, como principio activo, uno o más de los compuestos descritos en el presente documento anteriormente en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En la preparación de las composiciones descritas en el presente documento, el principio activo normalmente se mezcla con un excipiente, diluyente por un excipiente o se encierra dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, disoluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

[0067] En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros componentes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de menos de 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, alrededor de 40 de malla.

[0068] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como benzoatos de metil y propilhidroxilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones descritas en el presente documento pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

[0069] Las composiciones pueden formularse en una forma farmacéutica unitaria, cada dosificación que contiene desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3000 mg, o 5 hasta aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 mg, del principio activo. El término "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

[0070] El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosis y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, se administra a una dosis de 1-3000 mg. En determinadas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo se administra a una dosis de 1-3000 mg. En realizaciones

adicionales, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo se administra a una dosis de 1-3000 mg una vez o dos veces al día por vía oral. En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo se administra a una dosis de 5 mg/día, 10 mg/día, 15 mg/día, 20 mg/día, 25 mg/día, 30 mg/día, 35 mg/día, 40 mg/día, 45 mg/día, 50 mg/día, 55 mg/día, 60 mg/día, 65 mg/día, 70 mg/día, 75 mg/día, 80 mg/día, 85 mg/día, 90 mg/día, 95 mg/día, o 100 mg/día. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrado será determinada normalmente por un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo el estado que va a tratarse, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

[0071] Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito en el presente documento. Cuando se hace referencia a estas composiciones de pre-formulación como homogéneas, el principio activo normalmente se dispersa uniformemente en toda la composición, de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Entonces se subdivide la pre-formulación sólida en las formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito anteriormente que contiene desde, por ejemplo, 0,1 hasta aproximadamente 500 mg del principio activo de un compuesto descrito en el presente documento.

[0072] Los comprimidos o píldoras pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de sobre sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales o revestimientos o capas entéricas, tales como materiales que incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con tales materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0073] Las formas líquidas en las que pueden incorporarse los compuestos y composiciones para administración por vía oral o por inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

[0074] La cantidad de composición o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, pueden administrarse composiciones a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de la enfermedad que se esté tratando, así como del juicio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y la condición general del paciente, y similares.

[0075] Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden filtrarse en condiciones estériles. Las disoluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto normalmente estarán entre 3 y 11, más preferiblemente desde 5 hasta 9 y lo más preferiblemente desde 7 hasta 8. Se entenderá que el uso de determinados excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

[0076] La dosificación terapéutica de los compuestos puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y condición del paciente, y el juicio del médico prescriptor. La proporción o concentración de un compuesto descrito en el presente documento en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores incluyendo la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden proporcionarse en una disolución de tampón fisiológico acuoso que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% p/v del compuesto para la administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son desde aproximadamente 1 µg/kg hasta aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosis dependa de tales variables como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas pueden extrapolarse a partir de las curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de prueba en modelos animales o *in vitro*.

[0077] Los compuestos descritos en el presente documento también pueden formularse en combinación con uno o más principios activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tal como vitamina B2, agentes antivirales, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunitarios, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y similares.

[0078] Los términos usados en el presente documento pueden ir precedidos y/o seguidos de un guión simple, "-" o un guión doble, "=", para indicar el orden de enlace del enlace entre el sustituyente mencionado y su resto parental; un guión simple indica un enlace sencillo y un guión doble indica un enlace doble. En ausencia de un guión simple o doble, se entiende que se forma un enlace simple entre el sustituyente y su resto parental; además, se pretende que los sustituyentes se lean "de izquierda a derecha" a menos que un guión indique lo contrario. Por ejemplo, alcóxicarboniloxilo C₁-C₆ y alquilo OC(O)C₁-C₆ indican la misma funcionalidad; de manera similar arilalquilo y alquilarilo indican la misma funcionalidad.

[0079] "Amidinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-(C=NR_a)NR_bR_c$, en la que R_a, R_b y R_c son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆.

[0080] "Amino" se refiere al radical $-NH_2$.

[0081] "Aminilsulfona" se refiere al radical $-S(O)_2NH_2$.

[0082] "Carboxi" o "carboxilo" se refiere al radical $-CO_2H$.

[0083] "Ciano" se refiere al radical $-CN$.

[0084] "Guanidinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NR_d(C=NR_a)NR_bR_c$, en la que R_a, R_b, R_c y R_d son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆.

[0085] "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical $-OH$.

[0086] "Imino" se refiere al sustituyente $=NH$.

[0087] "Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

[0088] "Oxo" se refiere al sustituyente $=O$.

[0089] "Tioxo" se refiere al sustituyente $=S$.

[0090] "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que está saturado o insaturado (es decir, contiene uno o más enlaces doble y/o triple), que tiene desde uno hasta doce átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₂), preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C₁-C₆), y que se une al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares.

Alquilo incluye alquénilos (uno o más dobles enlaces carbono-carbono) y alquínilos (uno o más triples enlaces carbono-carbono como etinilo y similares). Alquilo incluye alquénilos (uno o más dobles enlaces carbono-carbono) y alquínilos (uno o más triples enlaces carbono-carbono como etinilo y similares). "Amidinilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente amidinilo. "Guanidinilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente guanidinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo, amidinilalquilo y/o guanidinilalquilo está opcionalmente sustituido.

[0091] "Deuteroalquilo" se refiere a un alquilo que está sustituido por uno o más átomos de deuterio.

[0092] "Alquileno" o "cadena de quileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste solamente en carbono e hidrógeno, que está saturado o insaturado (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), y que tienen de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, propinileno, *n*-butinileno y similares. La cadena de quileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple o doble y al grupo radical a través de un enlace simple o doble. Los puntos de unión de la cadena de quileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de quileno está opcionalmente sustituida.

[0093] "Alquilocicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_d$ en la que R_b es cicloalquilo tal como se define en el presente documento y R_d es un radical alquilo tal como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilocicloalquilo está opcionalmente sustituido.

[0094] "Alcoxilo" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ en la que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. "Amidinilalquioxilo" se refiere a un grupo alcoxilo que comprende al menos un sustituyente de amidinilo sobre el grupo alquilo. "Guanidinilalquioxilo" se refiere a un grupo alcoxilo que comprende al menos un sustituyente de guanidinilo sobre el grupo alquilo.

5 "Alquilcarbonilaminilalquioxilo" se refiere a un grupo alcoxilo que comprende al menos un sustituyente de alquilcarbonilaminilo sobre el grupo alquilo. "Heterociclilalquioxilo" se refiere a un grupo alcoxilo que comprende al menos un sustituyente de heterociclilo sobre el grupo alquilo. "Heteroarilalquioxilo" se refiere a un grupo alcoxilo que comprende al menos un sustituyente de heteroarilo sobre el grupo alquilo. "Aminilalquioxilo" se refiere a un grupo alcoxilo que comprende al menos un sustituyente de la fórmula $-NR_aR_b$, en la que R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 , sobre el grupo alquilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alcoxilo, amidinilalquioxilo, guanidinilalquioxilo, alquilcarbonilaminilo, heterociclilalquioxilo, heteroarilalquioxilo y/o aminilalquioxilo está opcionalmente sustituido.

[0095] "Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bOR_a$ en la que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono y R_b es un radical alquileo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alcoxialquilo está opcionalmente sustituido.

[0096] "Alcoxicarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(=O)OR_a$ en la que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alcoxicarbonilo está opcionalmente sustituido.

20 [0097] "Alquilfosforilo" se refiere a un radical de la fórmula $-P(=O)(R_a)$ en la que cada R_a es independientemente un radical alquilo tal como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilfosforilo está opcionalmente sustituido.

[0098] "Alquilfosforilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NR_bP(=O)(R_a)$ en la que cada R_a es independientemente un radical alquilo tal como se definió anteriormente y R_b es H o un radical alquilo tal como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilfosforilaminilo está opcionalmente sustituido.

[0099] "Ariloxilo" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ en la que R_a es un radical arilo tal como se define en el presente documento. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo ariloxilo está opcionalmente sustituido.

30 [00100] "Alquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NHR_a$ o $-NR_aR_a$ en la que cada R_a es, independientemente, un radical alquilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. Un grupo "haloalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente de halo sobre el grupo alquilo. Un grupo "hidroxilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente de hidroxilo sobre el grupo alquilo. Un grupo "amidinilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente de amidinilo sobre el grupo alquilo. Un grupo "guanidinilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente de guanidinilo sobre el grupo alquilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo, amidinilalquilaminilo y/o guanidinilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

40 [00101] "Aminilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente de aminilo ($-NR_aR_b$ en la que R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6). El sustituyente de aminilo puede estar en un carbono terciario, secundario o primario. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aminilalquilo está opcionalmente sustituido.

45 [00102] "Aminilalquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NR_aR_b$ en la que R_a es H o alquilo C_1-C_6 y R_b es aminilalquilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aminilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

[00103] "Aminilalcoxilo" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_aNH_2$ en la que R_a es alquileo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aminilalcoxilo está opcionalmente sustituido.

50 [00104] "Alquilaminilalcoxilo" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_aNR_bR_c$ en la que R_a es alquileo y R_b y R_c son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 , siempre que uno de R_b o R_c es alquilo C_1-C_6 . A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminilalcoxilo está opcionalmente sustituido.

- [00105] "Alquilcarbonilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula -NH(C=O)R_a en la que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilcarbonilaminilo está opcionalmente sustituido.
- 5 [00106] "Alquilcarbonilaminilcoxilo" se refiere a un radical de la fórmula
- [00107] $\text{-OR}_b\text{NH(C=O)R}_a$ en la que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono y R_b es alquileo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilcarbonilaminilcoxilo está opcionalmente sustituido.
- 10 [00108] "Alquilaminilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente alquilaminilo. El sustituyente alquilaminilo puede estar en un carbono terciario, secundario o primario. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminilalquilo está opcionalmente sustituido.
- [00109] "Aminilcarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-C(=O)R}_a\text{R}_b$ en la que R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.
- 15 [00110] "Alquilaminilcarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-C(=O)NR}_a\text{R}_b$, en la que R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo, siempre que al menos uno de R_a o R_b es alquilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.
- [00111] "Aminilcarbonilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-R}_c\text{C(=O)NR}_a\text{R}_b$, en la que R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo y R_c es alquileo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aminilcarbonilalquilo está opcionalmente sustituido.
- 20 [00112] "Aminilcarbonilcicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-R}_c\text{C(=O)NR}_a\text{R}_b$, en la que R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo y R_c es cicloalquilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aminilcarbonilcicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido.
- 25 [00113] "Ariilo" se refiere a un radical del sistema de anillo carbocíclico que comprende de 3 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los propósitos de las realizaciones de esta descripción, el radical ariilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puentes. Los radicales ariilo incluyen, pero no se limitan a, radicales ariilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acetenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadenio, pireno y trifenileno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") significa que incluye radicales ariilo que están opcionalmente sustituidos.
- 30 [00114] "Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-R}_b\text{-R}_c$ en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_c es uno o más radicales ariilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aralquilo está opcionalmente sustituido.
- 35 [00115] "Ariilalquiloxilo" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-OR}_b\text{-R}_c$ en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_c es uno o más radicales ariilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo ariilalquiloxilo está opcionalmente sustituido.
- 40 [00116] "Ariilalquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-N(R}_a\text{)R}_b\text{-R}_c$ en la que R_a es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_c es uno o más radicales ariilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo ariilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.
- 45 [00117] "Carboxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-R}_b\text{-R}_c$ en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_c es un grupo carboxilo tal como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el grupo carboxialquilo está opcionalmente sustituido.
- [00118] "Cianoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-R}_b\text{-R}_c$ en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_c es un grupo ciano tal como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cianoalquilo está opcionalmente sustituido.
- 50

[00119] "Carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un sistema de anillos, en el que cada uno de los átomos de anillo son carbono.

[00120] "Cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que pueden incluir sistemas de anillos condensados o en puente, que tienen desde tres hasta quince átomos de carbono, preferiblemente que tienen desde tres hasta diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. Un "cicloalquenilo" es un cicloalquilo que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono dentro del anillo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo (o cicloalquenilo) está opcionalmente sustituido.

[00121] "Cianocicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_c$ en la que R_b es cicloalquilo y R_c es un grupo ciano tal como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cianocicloalquilo está opcionalmente sustituido.

[00122] "Cicloalquilaminilcarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(=O)NR_aR_b$, en la que R_a y R_b son cada uno independientemente H o cicloalquilo, siempre que al menos uno de R_a o R_b es cicloalquilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el grupo n-cicloalquilaminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.

[00123] "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_d$ en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo tal como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido.

[00124] "Condensado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en el presente documento que se condensa con una estructura de anillo existente en los compuestos de la descripción. Cuando el anillo condensado es un anillo heterociclilo o un anillo heteroarilo, cualquier átomo de carbono de la estructura del anillo existente que pasa a formar parte del anillo heterociclilo condensado del anillo heteroarilo condensado se reemplaza con un átomo de nitrógeno.

[00125] "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

[00126] "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se definió anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, tal como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y similares. Un "perhaloalquilo" es un radical alquilo, tal como se definió anteriormente, en el que cada átomo de H está reemplazado con un halógeno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilo está opcionalmente sustituido.

[00127] "Haloalcoxilo" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ en la que R_a es un radical haloalquilo tal como se define en el presente documento que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo haloalcoxilo está opcionalmente sustituido.

[00128] "Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que tiene de uno a doce átomos de carbono de anillo (por ejemplo, de dos a doce) y desde uno hasta seis heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados, espirocíclicos ("espiro-heterociclilo") y/o puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo están opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. Ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienilo[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. "Heterociciloxilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto de la molécula a través de un enlace de oxígeno (-O-). "Heterocicilaminilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto de la molécula a través de un enlace de nitrógeno ($-NR_a$), donde R_a es H o alquilo C_1-C_6 . A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilo, heterociciloxilo y/o heterocicilaminilo está opcionalmente sustituido.

[00129] "N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de

nitrógeno en el radical heterociclilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido.

[00130] "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_e$ en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_e es un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo se une opcionalmente al radical alquilo al átomo de nitrógeno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido.

[00131] "Heterociclilalquiloxilo" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_bR_e$ en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_e es un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo se une opcionalmente al radical alquilo al átomo de nitrógeno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilalquiloxilo está opcionalmente sustituido.

[00132] "Heterociclilalquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-N(R_c)R_bR_e$ en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_e es un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo se une opcionalmente al radical alquilo al átomo de nitrógeno, R_c es H o alquilo C_1-C_6 . A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilalquiloxilo está opcionalmente sustituido.

[00133] "Heteroarilo" se refiere a un radical del sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono de anillo, de uno a seis heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático que comprende un heteroátomo. Para los propósitos de las realizaciones de esta descripción, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o en puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden oxidarse opcionalmente; el átomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopyranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). "Heteroariloxilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto de la molécula a través de un enlace de oxígeno (-O-). "Heteroarilaminilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto de la molécula a través de un enlace de nitrógeno ($-NR_a$), donde R_a es H o alquilo C_1-C_6). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo, heteroariloxilo y/o heteroarilaminilo está opcionalmente sustituido.

[00134] "*N*-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo *N*-heteroarilo está opcionalmente sustituido.

[00135] "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_f$ donde R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido.

[00136] "Heteroarilalquiloxilo" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_bR_f$ en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente, y si el heteroarilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo se une opcionalmente al radical alquilo al átomo de nitrógeno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquiloxilo está opcionalmente sustituido.

[00137] "Heteroarilalquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NR_cR_bR_f$ en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente, y si el heteroarilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo se une opcionalmente al radical alquilo al átomo de nitrógeno, y R_c es H o alquilo C_1-C_6 . A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquiloxilo está opcionalmente sustituido. "Hidroxilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende al

menos un sustituyente hidroxilo. El sustituyente -OH puede estar en un carbono primario, secundario o terciario. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo hidroxilalquilo está opcionalmente sustituido. "Hidroxilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente -OH, que está en un carbono primario, secundario o terciario. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo hidroxilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

[00138] "Fosfato" se refiere al grupo $-OP(=O)(R_a)R_b$, donde R_a es OH, O^- u OR_c y R_b es OH, O^- , OR_c , o un grupo fosfato adicional (por ejemplo, para formar un di- o trifosfato), donde R_c es un contraión (por ejemplo, Na^+ y similares).

[00139] "Fosfoalcoxilo" se refiere a un grupo alcoxilo, tal como se define en el presente documento, que está sustituido con al menos un grupo fosfato, tal como se define en el presente documento. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo fosfoalcoxilo está opcionalmente sustituido.

[00140] "Tioalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-SR_a$ donde R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo tioalquilo está opcionalmente sustituido.

[00141] El término "sustituido" tal como se usa en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo, alquilo, alquileo, alquilocicloalquilo, alcoxilo, alquilfosforilo, alquilfosforilaminilo, amidinilalquilo, guanidinilalquilo, alquilcarbonilaminilalquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo, aminilalquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo, amidinilalquilaminilo, guanidinilalquilaminilo, aminilalquilo, aminilalquilaminilo, aminilalcoxilo, alquilaminilalcoxialquilo, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, alquilaminilalquilo, aminilcarbonilo, alquilaminilcarbonilo, alquilcarbonilaminilalcoxilo, aminilcarbonilalquilo, aminilcarbonilcicloalquilalquilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, arilalquilo, arilalquilaminilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilaminilo, cianocicloalquilo, cicloalquilaminilcarbonilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxilo, heterociclilo, heterocicliloxilo, heterociclilaminilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilaminilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo, fosfoalcoxilo y/o hidroxialquilo) donde al menos un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 1, 2, 3 o todos los átomos de hidrógeno) está reemplazado por un enlace a un átomo de no hidrógeno tal como, pero sin limitarse a: un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br, e I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxilo, y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo, y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, *N*-óxidos, imidas, y enamidas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos triarilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquidiarilsililo, y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en diversos otros grupos. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace de orden superior (por ejemplo, un enlace doble o triple) a un heteroátomo tal como oxígeno en grupos oxo, carbonilo, carboxilo y éster; y grupos de nitrógeno como iminas, oximas, hidrazonas, y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados con $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $-NSO_2R_g$, y $-SO_2NR_gR_h$. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados con $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. en lo anterior, R_g y R_h son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilaminilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. "Sustituido" significa además cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace a un grupo aminilo, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxilo, alquilaminilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

[00142] "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto ácidas como básicas.

[00143] "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido

maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mícico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

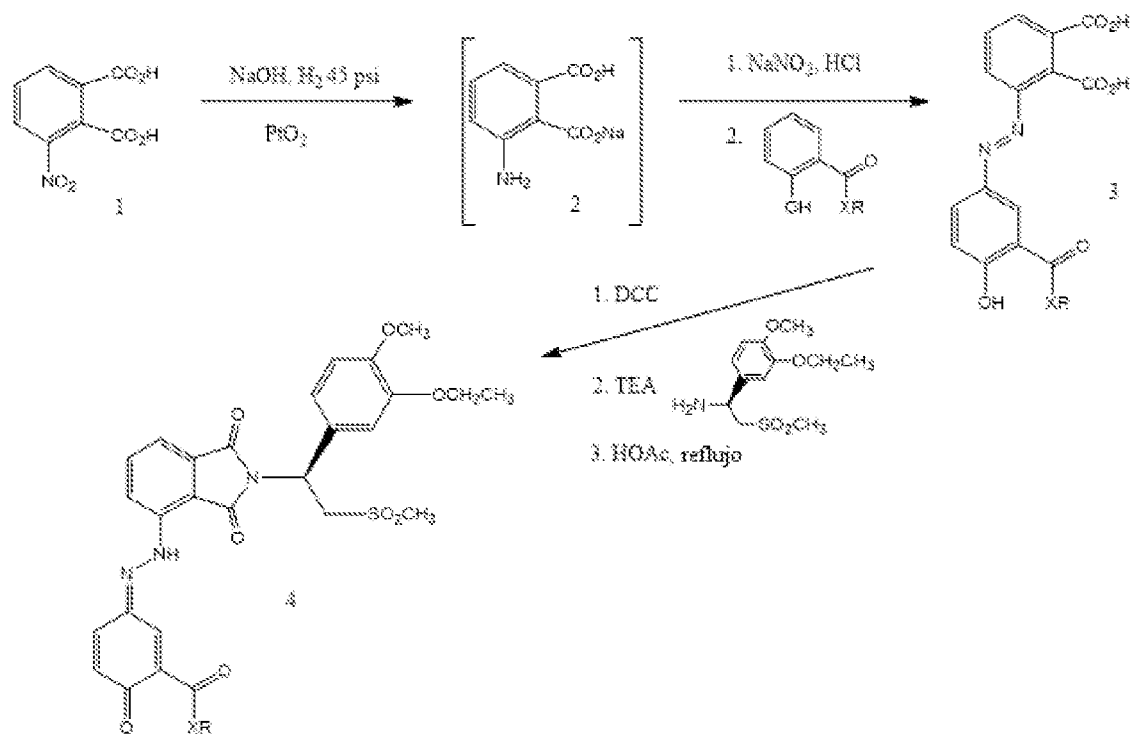
[00144] "Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primaria, secundaria, y terciaria, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

[00145] En algunas realizaciones, sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio cuaternario tales como sales de haluro de alquilo de amina cuaternaria (por ejemplo, bromuro de metilo).

SÍNTESIS DE COMPUESTOS

[00146] Los compuestos dados a conocer en el presente documento se sintetizan según los métodos mostrados en el esquema 1.

Esquema 1

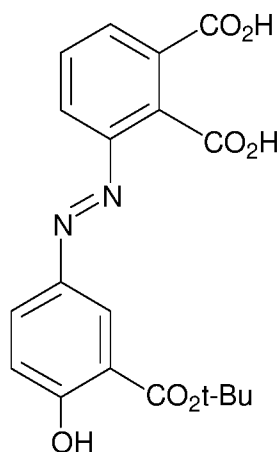


[00147] El tratamiento de la sal monosódica del ácido 3-aminofáltico (patente estadounidense n.º 3,951,943A) con nitrito de sodio y ácido clorhídrico en una mezcla de disolvente acuoso a 0-5°C durante periodos prolongados produce ácido 3-diazoftáltico como sólido de color naranja. La condensación del ácido diazoftáltico con ésteres de ácido salicílico (X = O, R = alquilo) y derivados de amidas (X = NH, R = alquilo sustituido o cadenas laterales de PEG) se logra mediante
 5 reacción en disolventes acuosos (agua, mezclas de THF) en pH alto. Estos procedimientos producen los ácidos diazobenceno dicarboxílicos deseados **3**. La bencilamina de cadena lateral se une al diazobenceno a través del anhídrido cíclico formado por la reacción del diácido **3** con diciclohexilcarbodiimida (DCC) o un equivalente de DCC. Por tanto, el cierre del anillo y la formación de la ftalimida se efectúa calentando la amida de anillo abierto resultante en ácido acético glacial durante varias horas a temperaturas de reflujo. En el caso del compuesto **3** (X = O, R = t-butilo), el éster
 10 terc-butílico se hidroliza en ácido acético a reflujo para producir el ácido carboxílico (esquema 1).

[00148] No se intenta mostrar los detalles estructurales de la descripción en más detalle de lo necesario para la comprensión fundamental de la descripción, la descripción tomada con los esquemas/dibujos y/o ejemplos que hacen evidente a los expertos en la técnica cómo las varias formas de la descripción puede incorporarse en la práctica.

EJEMPLOS

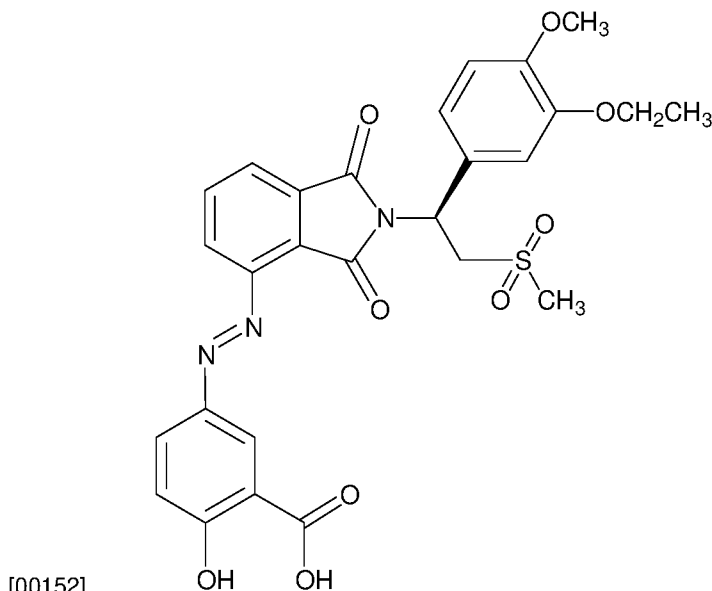
Ejemplo 1



[00149]

[00150] Siguiendo los procedimientos encontrados en la patente estadounidense N.º 3,951,943A, se disolvió ácido 3-nitroftáltico (12,0 g, 56,84 mmol) en 43 ml de hidróxido de sodio acuoso al 13% (5,59 g de NaOH en 43 ml de agua) y se ajustó el pH de la disolución a 8,2 con ácido acético diluido (5 ml de ácido acético glacial en 3,2 ml de agua). A esta
 20 disolución se le añadió óxido de platino (65 mg), y se sometió a hidrogenación a 45 psi de hidrógeno durante 12 h. Se separó por filtración el catalizador y se enfrió la disolución de ftalato de 3-amino-sodio resultante en un baño de hielo.

[00151] A la disolución de ftalato de 3-amino-sodio (**3**) en bruto se le añadió ácido clorhídrico concentrado (28,5 ml), a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente la disolución durante 20 minutos (la disolución inicial de color marrón claro se volvió una suspensión espesa de color blanquecino). A esta disolución se le añadió una disolución acuosa helada (10 ml) de nitrito de sodio (4,0 g, 58,0 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla resultante a 0-5°C durante 45
 25 minutos. En un matraz individual se tomó salicilato de butilo terciario (**2**, 11,0 g, 56,84 mmol) en hidróxido de sodio al 10% (75 ml) y se disolvió lentamente a medida que avanzaba la reacción, se enfrió en un baño de hielo con agitación vigorosa (parcialmente soluble, algo de se formó una suspensión blanca). A esta mezcla con agitación 0-5°C se le añadió una disolución 0-5 °C de sal de diazonio gota a gota, 0-5°C mientras que se mantenía el pH por encima de 7,0
 30 añadiendo disolución de NaOH al 10% adicional según sea necesario. Después de la adición completa de la disolución de sal de diazonio, se ajustó el pH a 10,5 mediante la adición de hidróxido de sodio al 10% frío (el hidróxido de sodio al 10% total añadido fue 250 ml). Se agitó la mezcla de reacción transparente rojiza a la temperatura del baño de hielo durante 3 horas y luego se dejó calentar la temperatura ambiente. Después de 12 h a temperatura ambiente, se acidificó la disolución con ácido acético glacial hasta pH 3,5, se extrajo con una disolución de metanol al 5% en diclorometano
 35 (3x100 ml), se lavó con agua (250 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida produciendo 13,5 g de producto bruto que también contenía salicilato de butilo terciario sin reaccionar. Se purificó el producto deseado (compuesto **4**) sobre una cromatografía en columna de gel de sílice con diclorometano hasta metanol al 5% / diclorometano hasta un sólido de color naranja amarillento, 7,6 g. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H). MS: m/z = (ion positivo) 408,9 (M + 23)⁺; (ion negativo) 385,1 (M - H).

Ejemplo 2 (WB301)

[00153] Se disolvió el compuesto de azo preparado en el Ejemplo 1 (3,85 g, 9,97 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro/acetonitrilo (1:1, 70 ml) calentando suavemente a 50° C con agitación durante 10 minutos. Se enfrió la disolución naranja resultante en un baño de hielo a 0-5 ° C. A esta disolución fría se le añadió porciones (3 veces) clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sólida (2,48 g, 12,96 mmol) y se agitó. El análisis de HPLC indicó que la reacción estaba completa en 1 h. A esta disolución se le añadió (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etanamina sólida (4c Pharma Scientific, 2,48 g, 9,05 mmol) seguido por trietilamina (2,12 g, 20,9 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se agitó la disolución roja resultante a 0-5°C durante 1 h, y luego una temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de HPLC indicó que la reacción estaba completa. Se concentró la disolución de color rojo intenso a presión reducida y se disolvió el residuo en metanol al 5%/diclorometano (125 ml), se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo y se calentó (115-120 °C) con ácido acético glacial (50 ml) durante 2 h.

[00154] Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (250 ml). Se filtró un sólido naranja precipitado y se lavó con agua (2x 100 ml). Se purificó el sólido filtrado de color naranja en una columna de gel de sílice usando metanol al 5%/diclorometano para producir el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,36 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,87-7,94 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 6,93, 7,05 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,82-5,86 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,14-4,20 (m, 1H), 4,06 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS: m/z = (ion positivo) 590,3 (M + 23, Na), 612 (M + 46, 2Na) (ion negativo) 566,3 (M - H).

Ejemplo 3

Eficacia *in vivo* del profármaco inhibidor de PDE4 en el modelo de inflamación del colon en ratas del ácido trinitrobenzenosulfónico (TNBS)

Materiales:

[00155] 1. Lutrol® E400 (Sigma, Cat. 06855, lote BCB5494V) que se almacenó a temperatura ambiente.

2. 1,62 g de profármaco del Ejemplo 2 (WB301), lote 2 (MW 587,12) en un vial de vidrio de 20 mL transparente (material naranja) que se almacenó a 4-8°C.

3. (-)-riboflavina (Sigma, Cat. R4500, lote WXBB4048V) que se almacenó a -20°C.

Animales:

[00156] Se recibieron 38 ratas Sprague-Dawley (macho Harlan Sprague-Dawley, Inc., PO n.º 599229, R n.º 3450, 200-220 g), examinadas individualmente y se alojaron en nueve jaulas de cuatro ratas cada una y una jaula que contenía dos ratas. No se observaron signos clínicos de enfermedad o molestia. Se colocaron las ratas en cuarentena con

inspecciones diarias. A las ratas se les hizo una muesca en las orejas (SOP 800) para fines de identificación, se pesaron (RESULTADOS) y se clasificaron en cuatro grupos de tratamiento de ocho ratas cada uno basándose en el peso corporal promedio. Se examinaron individualmente las ratas y se encontró que estaban libres de cualquier signo clínico de enfermedad o molestia. No se registraron muertes durante el período de cuarentena. Se liberaron las ratas al mantenimiento de rutina.

Día -1

[00157] Se examinaron individualmente las ratas y se encontró que estaban libres de cualquier signo clínico de enfermedad o molestia. No se registraron muertes durante el período de cuarentena.

[00158] Se preparó una disolución de TNBS de 16 mg/ml añadiendo 2,729 ml de disolución de ácido picrilsulfónico (1 M, FLU KA, Cat. 92822, lote CDBB6609V) a 22,271 ml agua desionizada (dH2O) y 25 ml de etanol al 100% (200 proof, Sigma, Cat. E7023, lote SHBH3633V).

Día 0

[00159] Se pesaron las ratas (RESULTADOS), se anestesiaron (SOP1810) y se instilaron los Grupos 1-4 por vía intrarrectal con 4 ml/kg de disolución TNBS (64 mg/kg), se pellizó el ano y se mantuvo la rata invertida durante un minuto.

[00160] Se disolvieron 400 mg de (-)-riboflavina en 40 ml de DMSO (Sigma, Cat. D5879, lote 16K0127) mediante sonicación en un baño de agua a 40°C durante 20 minutos en una botella de vidrio ámbar, seguido por almacenamiento a temperatura ambiente durante la noche para preparar una disolución amarilla 10 mg/ml.

[00161] 135 mg de NaOH (Fisher Scientific, Cat. S320, lote 066620) se disolvió en 100 ml de dH₂O para preparar una disolución 1,35 mg/ml. 128,46 mg de sal sódica de 21-hemisuccinato de prednisolona (Sigma, Cat. P4153, lote BCBB6136V, factor de sal 1,339) se disolvió en 9,59 ml de (-) riboflavina/DMSO seguido por la adición de 9,59 ml de PEG400 (Sigma, Cat. 91893, lote BCBB7720). Se añadieron 28,781 de NaOH acuoso con sonicación para preparar una disolución de 2 mg/ml para el grupo 4. Se agitaron con vórtex 44 mg de WB301 en 2,19 ml de (-)-riboflavina/DMSO para producir una disolución naranja seguido por la adición de 2,19 ml de PEG400. Se añadieron 6,621 ml de NaOH acuoso con sonicación para preparar una disolución de 4 mg/ml para el grupo 1. Se agitaron con vórtex 132 mg de WB301 en 2,19 ml de (-)-riboflavina/DMSO para producir una disolución naranja seguido por la adición de 2,19 ml de PEG400. Se añadieron 6,621 ml de NaOH acuoso con sonicación para preparar una disolución de 12 mg/ml para el grupo 2. Se agitaron con vórtex 6,6 mg de apremilast en 2,2 ml de (-)-riboflavina/DMSO para producir una disolución naranja seguido por la adición de 6,6 ml de PEG400. Se añadieron 2,2 ml de dH₂O para preparar una disolución de 0,6 mg/ml para el grupo 3.

Día 1

[00162] Se pesaron las ratas (RESULTADOS) y se inició la dosificación oral diaria (PO, SOP 1651) a 5 ml/kg como en la TABLA 1.

TABLA 1: GRUPOS DE TRATAMIENTO

Grupo	Tratamiento	Dosis (mg/kg)
1	WB301	20
2	WB301	60
3	Apremilast	3
4	Prednisolona	10

[00163] No estaba presente gránulos fecales en la cama, indicativo de pérdida de función colónica.

Días 2-6

[00164] Se pesaron las ratas (RESULTADOS) y se dosificaron los animales tal como se describió anteriormente diariamente. Se prepararon disoluciones de WB301 y apremilast frescas diariamente tal como se describió anteriormente.

[00165] DÍA 3: Se observó diarrea en las jaulas del grupo 4.

[00166] DÍA 4: Se observó diarrea en las jaulas del grupo 2. Se observaron gránulos fecales en las jaulas del grupo 4, indicativo de función colónica normal.

Día 7

5 [00167] Se pesaron las ratas (RESULTS) anestesiadas, se realizó una incisión en la línea media en el abdomen y se evaluó el colon para detectar adherencias y estenosis. (RESULTADOS). Se retiró el colon y se registró la longitud (RESULTADOS). Se realizó una incisión en la línea media en toda la longitud del colon, se extrajo el contenido y se registró el peso y el grosor de la pared del colon (RESULTADOS). Se conservó una sección del colon en 20 volúmenes de formalina tamponada neutra al 10% (Richard-Allan Scientific, Cat. 5701, lote 378532, exp07/2020). Se eliminaron los cadáveres.

10 Parámetros de puntuación colónica

[00168] a) Adhesiones:

- 1) ninguna = 0
- 2) Mínima = 1
- 3) que implica varias asas intestinales= 2

15 B) Estenosis:

- 1) ninguna = 0
- 2) leve= 1
- 3) moderado = 2
- 4) grave, dilatación proximal= 3

20 c) Úlceras:

- 1) ninguna = 0
- 2) ulceración lineal < 1 cm = 1
- 3) dos úlceras lineales < 1 cm = 2
- 4) más sitios de ulceración o una úlcera grande= 3

25 d) Espesor de la pared:

- 1) menos de 1 mm= 0
- 2) 1-3 mm= 1
- 3) > 3 mm= 2

Inducción de la enfermedad:

30 [00169] En ratas dosificadas con vehículo 24 horas después de la instilación de 64 mg/kg de TNBS a través del recto (Grupo 1), dieron como resultado la pérdida de peso durante el transcurso del estudio. El DÍA 7, se registró una pérdida de peso del 20%, en relación con DÍA 0. En la terminación del estudio, el peso del colon promedio en las ratas enfermas fue de $6,939 \pm 0,715$ g y la longitud del colon promedio fue de $12,9 \pm 0,7$ cm. Adherencias graves que implican múltiples asas intestinales y otros órganos intraperitoneales, estenosis grave que dan como resultado distensión colónica proximal, úlceras de $6,5 \pm 0,5$ cm de longitud, y espesor de la pared colónica de $3,6 \pm 0,3$ mm combinados para producir una puntuación colónica general de $9,9 \pm 0,4$ en el ratas enfermas.

Resultados:

1. Efecto de la enfermedad y el tratamiento sobre el peso de la rata (g):

[00170]	DÍA DEL ESTUDIO
---------	-----------------

ES 2 987 705 T3

Grupo	Rata	-3	0	1	2	3	4	5	6	7
		Peso (g)								
1	7	207	216	214	202	190	183	183	178	175
	13	211	214	207	191	184	180	175	170	162
	18	214	216	204	192	185	187	178	176	179
	24	218	217	205	203	200	200	201	205	212
	28	225	226	221	209	205	200	192	200	193
	30	218	225	224	222	220	226	201	200	193
	33	214	218	218	206	196	195	197	195	191
	36	211	218	209	199	193	190	186	184	183
2	2	214	217	206	205	199	192	196	207	220
	3	212	215	202	199	200	212	226	233	244
	14	215	214	213	204	197	200	191	193	187
	15	219	222	207	200	196	193	192	197	189
	21	208	208	203	195	184	179	182	184	178
	25	210	211	203	200	183	183	174	172	169
	26	220	220	213	206	200	200	199	199	196
	34	220	220	212	193	184	176	171	171	181
3	8	218	218	210	198	190	187	189	212	236
	10	212	213	213	203	200	200	200	202	210
	17	210	206	198	183	180	170	167	163	178
	19	219	220	214	203	198	188	182	176	178
	20	209	205	197	187	180	173	172	172	177
	22	220	217	214	205	198	187	185	186	179
	29	217	214	204	193	187	183	182	188	194
	35	213	217	206	214	225	234	244	250	256
4	1	213	222	218	215	234	240	242	242	252
	4	210	209	203	202	224	230	218	233	245
	5	213	213	206	189	181	182	182	177	181
	6	220	219	214	196	180	172	170	166	166
	12	217	219	214	212	230	238	241	245	257
	16	217	219	213	200	193	195	182	195	203

ES 2 987 705 T3

	27	219	216	212	211	205	200	203	216	222
	31	209	206	200	186	183	185	181	178	178

2. Efecto de la enfermedad y el tratamiento sobre la longitud, el peso y el número de úlceras del colon:

[00171]

Grupo	Rata	Peso del colon (g)	Longitud del colon (cm)	Razón (cm/g)	N.º de Úlceras
1	7	9,124	12,0	1,315	1
	13	7,629	10,0	1,311	1
	18	3,180	10,5	3,302	1
	24	4,920	11,0	2,236	1
	28	9,000	12,5	1,389	1
	30	8,300	11,0	1,325	1
	33	6,200	13,5	2,177	1
	36	4,862	11,0	2,262	1
2	2	2,551	15,0	5,880	1
	3	1,969	15,0	7,618	1
	14	6,164	14,5	2,352	1
	15	5,418	15,0	2,769	1
	21	9,037	14,0	1,549	1
	25	4,831	15,0	3,105	1
	26	4,140	15,0	3,623	1
	34	2,719	11,5	4,229	1
3	8	3,608	10,0	2,772	1
	10	7,577	15,5	2,046	1
	17	2,860	12,0	4,196	1
	19	3,000	11,5	3,833	1
	20	4,462	13,0	2,913	1
	22	9,199	15,0	1,631	1
	29	6,085	16,0	2,629	1
	35	1,550	12,0	7,742	1
4	1	1,182	16,5	13,959	1
	4	1,333	16,0	12,003	1

Grupo	Rata	Peso del colon (g)	Longitud del colon (cm)	Razón (cm/g)	N.º de Úlceras
	5	3,273	14,0	4,277	1
	6	4,517	14,5	3,210	1
	12	1,477	16,0	10,833	1
	16	2,443	16,7	6,836	1
	27	1,974	14,8	7,497	1
	31	4,618	14,8	3,205	1

[00172] 3. Efecto de la enfermedad y el tratamiento sobre los parámetros colónicos:

Grupo	Rata	Adherencias	Estenosis	Úlceras, puntuación	Espesor de la pared del colon, puntuación	Longitud de la úlcera (cm)	Espesor de la pared (mm)	Puntuación Colónica
1	7	2	3	3	2	7,0	4,0	10
	13	2	3	3	2	6,0	3,7	10
	18	1	3	3	1	5,5	2,5	8
	24	1	2	3	1	6,0	2,5	7
	28	2	3	3	2	6,8	3,7	10
	30	2	3	3	2	6,5	4,0	10
	33	1	3	3	2	6,0	3,5	9
	36	1	3	3	2	6,3	3,2	9
2	2	0	1	3	1	3,5	2,0	5
	3	0	0	3	1	4,0	2,0	4
	14	2	3	3	1	6,0	2,0	9
	15	1	3	3	1	6,0	3,0	8
	21	2	3	3	2	6,5	4,0	10
	25	2	3	3	1	6,7	3,0	9
	26	2	3	3	1	6,5	2,0	9
	34	1	1	3	1	5,5	2,5	6
3	8	1	1	3	1	6,5	2,5	6
	10	2	3	3	2	6,5	3,5	10
	17	1	1	3	2	5,5	3,5	7

ES 2 987 705 T3

Grupo	Rata	Adherencias	Estenosis	Úlceras, puntuación	Espesor de la pared del colon, puntuación	Longitud de la úlceras (cm)	Espesor de la pared (mm)	Puntuación Colónica
	19	1	1	3	2	6,0	3,7	7
	20	1	3	3	1	6,4	2,5	8
	22	2	3	3	2	8,0	4,0	10
	29	2	3	3	1	7,5	2,5	9
	35	0	0	3	1	4,0	1,5	4
4	1	0	0	1	1	0,5	1,0	2
	4	0	0	1	1	0,5	1,0	2
	5	1	0	3	1	4,0	2,5	5
	6	2	1	3	1	6,5	3,0	7
	12	0	0	1	1	0,5	1,0	2
	16	0	0	3	1	2,5	1,5	4
	27	0	0	3	1	3,0	1,0	4
	31	1	1	3	1	4,5	3,0	6

Análisis Estadística:

[00173] 1. Efecto de la enfermedad y el tratamiento sobre el peso de la rata promedio (g):

Grupo	Estadística	DÍA DEL ESTUDIO								
		-3	0	1	2	3	4	5	6	7
1	Media	215	219	213	203	197	195	189	189	186
	SD	6	4	8	10	12	14	10	13	15
2	Media	215	216	207	200	193	192	191	195	196
	SD	5	5	5	5	8	12	17	20	25
3	Media	215	214	207	198	195	190	190	194	201
	SD	4	6	7	10	15	20	24	28	30
4	Media	215	215	210	201	204	205	202	207	213
	SD	4	6	6	11	23	27	28	32	36

[00174] El efecto de los tratamientos orales sobre los pesos de la rata se muestra en la figura 1. 2. Efecto de la enfermedad y el tratamiento sobre la longitud, el peso y el número de úlceras del colon promedio:

5 [00175]

Grupo	Estadística	Peso del colon (g)	Longitud del colon (cm)	Razón (cm/g)	N.º de Úlceras
1	Media	6,652	11,4	1,915	1
	SD	2,196	1,1	0,714	0
2	Media	4,604	14,4	3,891	1
	SD	2,322	1,2	1,992	0
3	Media	4,793	13,1	3,470	1
	SD	2,614	2,2	1,921	0
4	Media	2,602	15,4	7,728	1
	SD	1,388	1,0	4,147	0

[00176] El efecto de los respectivos tratamientos orales sobre el peso colónico se muestra en la figura 2.

[00177] El efecto de los respectivos tratamientos orales sobre la longitud colónica se muestra en la figura 3.

[00178] El efecto de respectivos tratamientos orales sobre la razón colónica se muestra en la figura 4. 3. Efecto de la enfermedad y el tratamiento sobre los parámetros colónicos promedio:

10 [00179]

Grupo	Estadística	Adherencias	Estenosis	Úlceras, puntuación	Espesor de la pared del colon, puntuación	Longitud de la úlcera (cm)	Espesor de la pared (mm)	Puntuación Colónica
1	Media	1,5	2,9	3,0	1,8	6,3	3,4	9,1
	SD	0,5	0,4	0,0	0,5	0,5	0,6	1,1
2	Media	1,3	2,1	3,0	1,1	5,6	2,6	7,5
	SD	0,9	1,2	0,0	0,4	1,2	0,7	2,2
3	Media	1,3	1,9	3,0	1,5	6,3	3,0	7,6
	SD	0,7	1,2	0,0	0,5	1,2	0,8	2,1
4	Media	0,5	0,3	2,3	1,0	2,8	1,8	4,0
	SD	0,8	0,5	1,0	0,0	2,2	0,9	1,9

[00180] El efecto de los respectivos tratamientos orales sobre los parámetros colónicos se muestra en la figura 5.

[00181] El efecto de los respectivos tratamientos orales sobre los longitud de la úlcera se muestra en la figura 6.

[00182] El efecto de los respectivos tratamientos orales sobre el grosor de la pared colónica se muestra en la figura 7.

[00183] El efecto de los respectivos tratamientos orales sobre las puntuación colónica se muestra en la figura 8.

5 Conclusiones

Efecto del Tratamiento Terapéutico con WB301 (Grupos 1, 2):

[00184] La administración oral de WB301 soluble una vez al día, comenzando 24 horas después de la exposición a TNBS, dio como resultado una reducción dependiente de la dosis en el daño inducido por TNBS. A la dosis más baja (Grupo 1, 20 mg/kg o 20 mpk) no se observó ningún efecto de mejora aparente (15% de pérdida de peso; puntuación colónica = 9,1). A la dosis más alta (Grupo 2, 60 mg/kg o 60 mpk), las ratas comenzaron a recuperarse de la pérdida de peso inducida por TNBS en el DÍA 6. Se observó diarrea en la cama a partir del DÍA 4, indicativo de función del colon parcial. Este régimen de tratamiento también produjo una mejora de las puntuaciones de enfermedad macroscópica que culminaron en una reducción del 25% en la puntuación colónica general (asumiendo una puntuación colónica de 10 para ratas tratadas con vehículo).

Efecto del Tratamiento Terapéutico con Apremilast (Grupo 3):

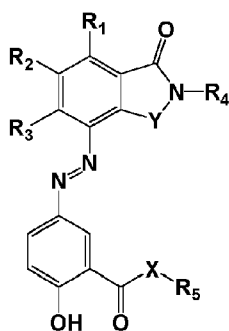
[00185] La administración oral diaria de 3 mg/kg de apremilast (documento WO2009/120167), comenzando 24 horas después de la exposición a TNBS, dio como resultado una pérdida de peso corporal del 11% en el DÍA 5. A partir del DÍA 6, las ratas tratadas con apremilast comenzaron a recuperarse de la pérdida de peso inducida por TNBS. Este régimen de tratamiento también dio como resultado una mejora de las puntuaciones de enfermedad macroscópica que culminaron en una reducción del 25% en la puntuación colónica general (asumiendo una puntuación colónica de 10 para ratas tratadas con vehículo).

Efecto del Tratamiento Terapéutico con Prednisolona (Grupo 4):

[00186] La administración oral diaria de 10 mg/kg de prednisolona, comenzando 24 horas después de la exposición a TNBS, dio como resultado una pérdida inicial de peso corporal del 9% en el DÍA 4. A partir del DÍA 5, las ratas tratadas con prednisolona comenzaron a recuperarse de la pérdida de peso inducida por TNBS. Se asoció esta recuperación con la presencia de gránulos fecales en la cama, indicativo de la función colónica recuperada. Este régimen de tratamiento también dio como resultado una mejora de las puntuaciones de enfermedad macroscópica que culminaron en una reducción del 60% en la puntuación colónica general (asumiendo una puntuación colónica de 10 para ratas tratadas con vehículo).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



5 (I)

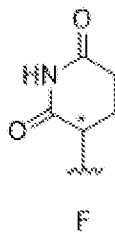
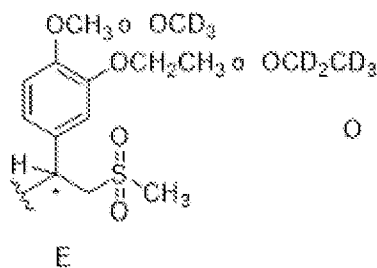
o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en la que:

X es oxígeno o NH;

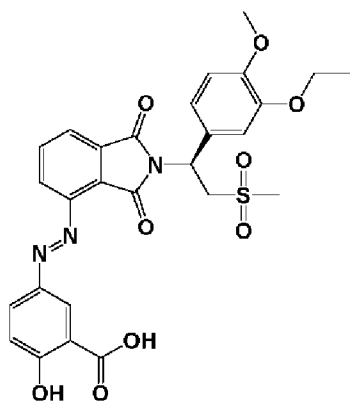
Y es CH₂ o C=O;

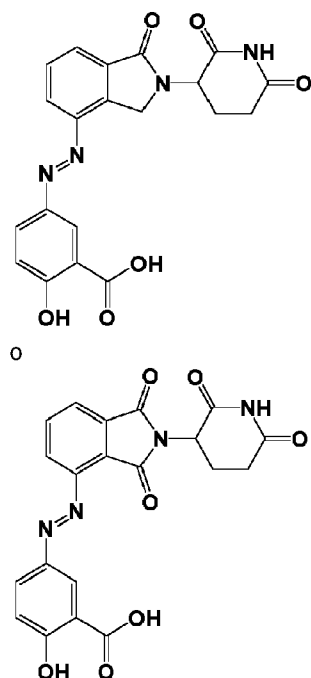
R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno o deuterio;

10 R₄ es E o F



R₅ es hidrógeno, -CH₂CO₂H, -(CH₂CH₂O)_n-CH₃ y n = 1-20, preferiblemente en donde el compuesto es:



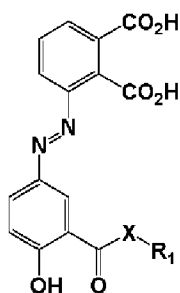


- 5 o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X = O o NH.
3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que X = O y R⁵ es hidrógeno.
- 10 4. Compuesto según la reivindicación 2, en el que X = NH y R⁵ es -(CH₂CH₂O)_n-CH₃ y n = 1-10.
5. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa, psoriasis en placas, artritis psoriásica, cáncer, preferiblemente cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad de Crohn, en donde 1-3000 mg del compuesto debe administrarse una vez o dos veces al día por vía oral.
- 20 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa, psoriasis en placas, artritis psoriásica, cáncer, preferiblemente cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad de Crohn, en el que 1-3000 mg del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 debe administrarse como una sal farmacéuticamente aceptable.
- 25 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso como medicamento.

9. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en el que el compuesto se administra una vez al día por vía oral.

5 10. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en el que el compuesto se administra a una dosis de 20 mg/kg o 60 mg/kg una vez al día por vía oral.

11. Compuesto de fórmula (II):



(II)

10

o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, en la que:

X es oxígeno o NH;

R₁ es hidrógeno, alquilo, alquilo ramificado, t-butilo, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -(CH₂CH₂O)_n-CH₃ y n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

15

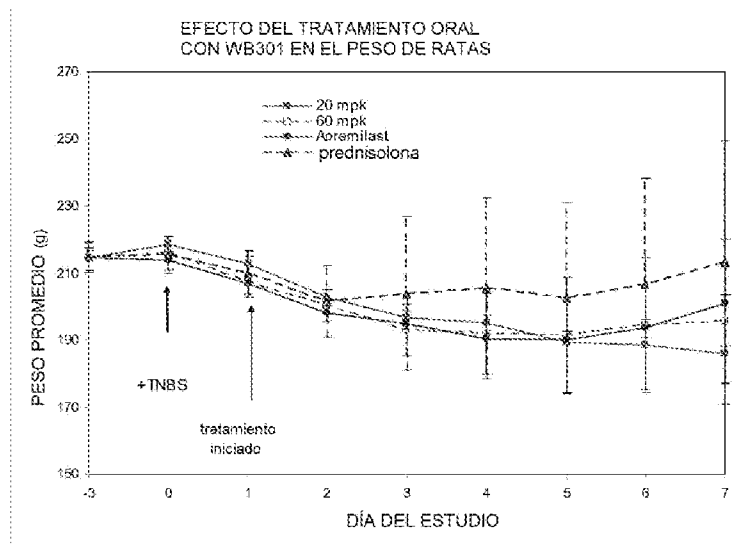


FIG. 1

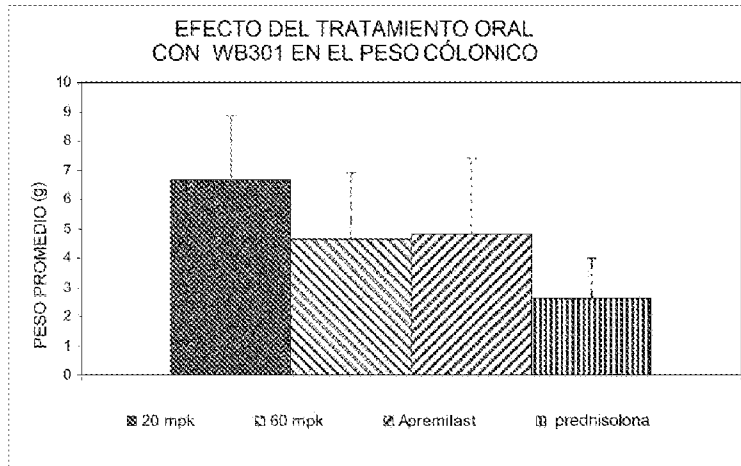


FIG. 2

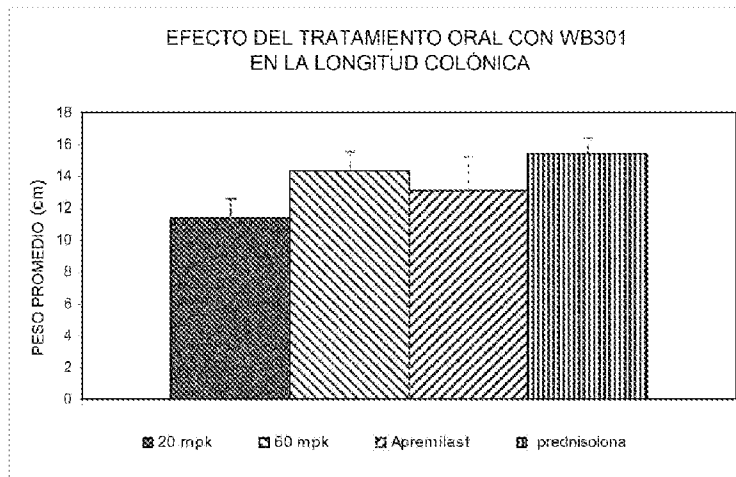


FIG. 3

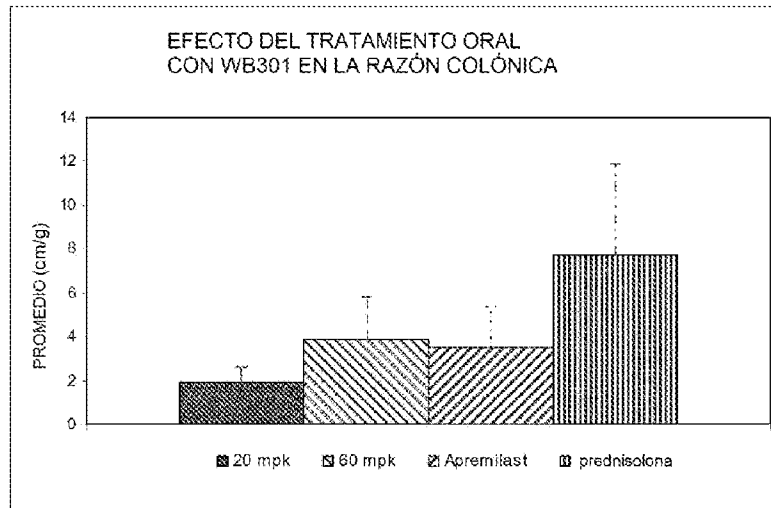


FIG. 4

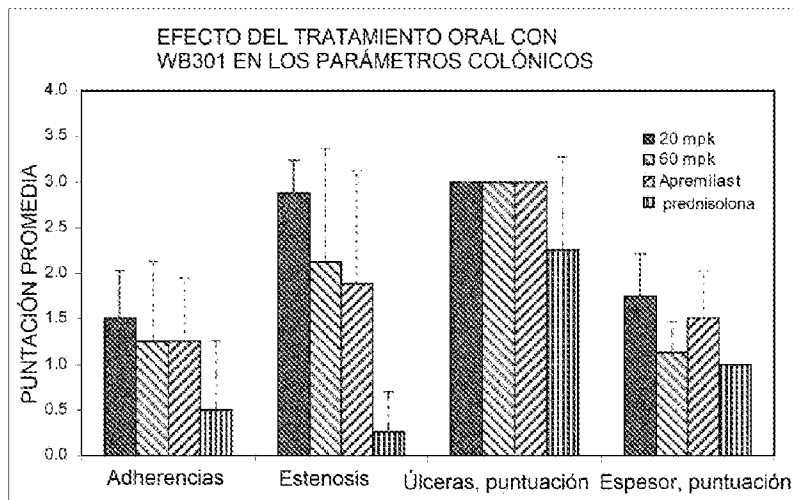


FIG. 5

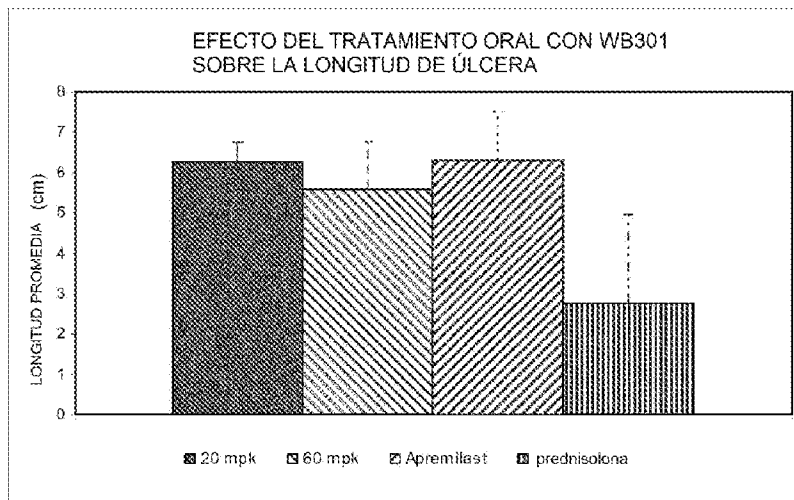


FIG. 6

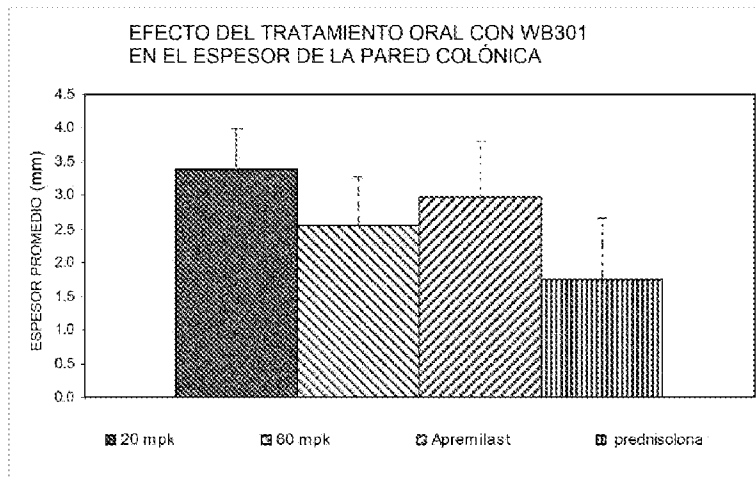


FIG. 7

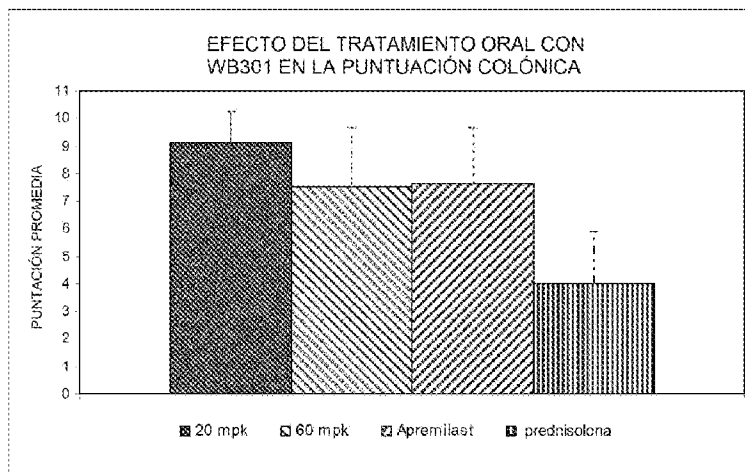


FIG. 8