

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 859 478**

51 Int. Cl.:

C07D 277/60 (2006.01)
C07D 277/84 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01)
C07D 333/50 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2017 PCT/US2017/049572**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2018 WO18045149**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2017 E 17765013 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2021 EP 3507278**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos tricíclicos sustituidos**

30 Prioridad:

02.09.2016 US 201662382962 P

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

04.10.2021

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**MARCOUX, DAVID;
XIAO, HAI-YUN;
DHAR, T.G. MURALI y
DYCKMAN, ALARIC J.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 859 478 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos tricíclicos sustituidos

5 La presente invención se refiere, en general, a compuestos heterocíclicos tricíclicos sustituidos útiles como agonistas de S1P₁. En el presente documento se proporcionan compuestos heterocíclicos tricíclicos sustituidos, composiciones que comprenden tales compuestos y usos de los mismos. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con el agonismo de S1P₁, tales como enfermedades autoinmunitarias y enfermedades vasculares.

Antecedentes de la invención

15 Se ha demostrado que la esfingosina-1-fosfato (S1P) induce muchos efectos celulares, incluyendo los que dan como resultado agregación plaquetaria, proliferación celular, morfología celular, invasión de células tumorales, quimiotaxia de células endoteliales y leucocitos, angiogénesis de células endoteliales *in vitro* y transmigración de linfocitos. Los receptores de S1P son, por lo tanto, buenas dianas para una amplia diversidad de aplicaciones terapéuticas, tales como la inhibición del crecimiento tumoral, enfermedades vasculares y enfermedades autoinmunitarias. S1P envía señales a las células en parte a través de un conjunto de receptores acoplados a proteínas G llamados S1P₁ o S1P₁, S1P₂ o S1P₂, S1P₃ o S1P₃, S1P₄ o S1P₄ y S1P₅ o S1P₅ (anteriormente llamados EDG-1, EDG-5, EDG-3, EDG-6 y EDG-8, respectivamente).

25 S1P es importante en todo el cuerpo humano, ya que también es un importante regulador de los sistemas vascular e inmunitario. En el sistema vascular, S1P regula la angiogénesis, la estabilidad vascular y la permeabilidad. En el sistema inmunitario, S1P está reconocida como un importante regulador de la migración de linfocitos T y B. La interacción de S1P con su receptor S1P₁ es necesaria para la salida de las células inmunitarias de los órganos linfoides (tales como el timo y los ganglios linfáticos) hacia los vasos linfáticos. Por lo tanto, se demostró que la modulación de los receptores de S1P es crítica para la inmunomodulación, y los moduladores de los receptores de S1P son nuevos agentes inmunosupresores.

30 El receptor S1P₁ se expresa en varios tejidos. Es el miembro predominante de la familia expresado en linfocitos y desempeña un papel importante en la migración de linfocitos. La regulación a la baja del receptor S1P₁ altera la migración de linfocitos y el asentamiento en diversos tejidos. Esto da como resultado el secuestro de los linfocitos en los órganos linfáticos, disminuyendo de este modo el número de linfocitos circulantes que son capaces de migrar a los tejidos afectados. Por tanto, el desarrollo de un agente para el receptor S1P₁ que suprima la migración de linfocitos a los sitios diana asociados con procesos inflamatorios aberrantes y autoinmunitarios podría ser eficaz en varias patologías inflamatorias y autoinmunitarias.

40 Entre los cinco receptores de S1P, S1P₁ tiene una distribución extendida y es muy abundante en las células endoteliales, donde trabaja en conjunto con S1P₃ para regular la migración celular, la diferenciación y la función de barrera. La inhibición de la recirculación de linfocitos mediante la modulación no selectiva del receptor de S1P produce inmunosupresión clínica que previene el rechazo de trasplantes, pero tal modulación también da como resultado una bradicardia transitoria. Los estudios han demostrado que la actividad de S1P₁ se correlaciona significativamente con la reducción de linfocitos circulantes. Por el contrario, el agonismo del receptor S1P₃ no es necesario para la eficacia. En cambio, la actividad de S1P₃ desempeña un papel importante en la toxicidad aguda observada de los agonistas de receptores de S1P no selectivos, dando como resultado efectos cardiovasculares indeseables, tales como bradicardia e hipertensión. (Véanse, por ejemplo, Hale *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3501 (2004); Sanna *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279:13839 (2004); Anliker *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279:20555 (2004); Mandala *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 309:758 (2004).)

50 Un ejemplo de un agonista de S1P₁ es FTY720. Se ha demostrado que este compuesto inmunosupresor FTY720 (documento JPI 1080026-A) reduce los linfocitos circulantes en animales y seres humanos, y tiene actividad moduladora de enfermedades en modelos animales de rechazo de órganos y trastornos inmunitarios. El uso de FTY720 en seres humanos ha sido eficaz para reducir la tasa de rechazo de órganos en el trasplante renal humano y aumentar las tasas de remisión en la esclerosis múltiple remitente recidivante (véanse Brinkman *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 277:21453 (2002); Mandala *et al.*, *Science*, 296:346 (2002); Fujino *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305:45658 (2003); Brinkman *et al.*, *Am. J. Transplant.*, 4:1019 (2004); Webb *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 153:108 (2004); Morris *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 35:3570 (2005); Chiba, *Pharmacology & Therapeutics*, 108:308 (2005); Kahan *et al.*, *Transplantation*, 76:1079 (2003); y Kappos *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 335:1124 (2006)). De manera posterior a su descubrimiento, se ha establecido que FTY720 es un profármaco, que las esfingosina quininas fosforilan *in vivo* a un agente más biológicamente activo que tiene actividad agonista en los receptores S1P₁, S1P₃, S1P₄ y S1P₅. Es esta actividad sobre la familia de receptores de S1P la que es en gran parte responsable de los efectos farmacológicos del FTY720 en animales y seres humanos.

65 Los estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con FTY720 da como resultado bradicardia en las primeras 24 horas de tratamiento (Kappos *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 335:1124 (2006)). Se cree habitualmente que la bradicardia

observada se debe a un agonismo en el receptor S1P₃. Esta conclusión se basa en una serie de experimentos basados en células y con animales. Estos incluyen el uso de animales genosuprimidos para S1P₃ que, a diferencia de los ratones de tipo silvestre, no demuestran bradicardia después de la administración de FTY720 y del uso de compuestos selectivos para S1P₁. (Hale *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3501 (2004); Sanna *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279:13839 (2004); y Koyrakh *et al.*, *Am. J. Transplant.*, 5:529 (2005)).

Las siguientes solicitudes han descrito compuestos como agonistas de S1P₁: documentos WO 03/061567 (publicación de Estados Unidos N.º 2005/0070506), WO 03/062248 (patente de Estados Unidos N.º 7.351.725), WO 03/062252 (patente de Estados Unidos N.º 7.479.504), WO 03/073986 (patente de Estados Unidos N.º 7.309.721), WO 03/105771, WO 05/058848, WO 05/000833, documentos WO 05/082089 (publicación de Estados Unidos N.º 2007/0203100), WO 06/047195, WO 06/100633, WO 06/115188, WO 06/131336, WO 2007/024922, WO 07/109330, WO 07/116866, WO 08/023783 (publicación de Estados Unidos N.º 2008/0200535), WO 08/029370, WO 08/114157, WO 08/074820, WO 09/043889, WO 09/057079, WO 2014/130752, WO 2016/028959 y patente de Estados Unidos N.º 6.069.143. Véase también Hale *et al.*, *J. Med. Chem.*, 47:6662 (2004).

El documento EP2592071 divulga compuestos heterocíclicos tricíclicos como agonistas del receptor S1P₁ acoplado a proteínas G.

Sigue habiendo una necesidad de compuestos útiles como agonistas de S1P₁ y que sin embargo tengan selectividad sobre S1P₃.

Los solicitantes han descubierto compuestos potentes que tienen actividad como agonistas de S1P₁. Además, los solicitantes han descubierto compuestos que tienen actividad como agonistas de S1P₁ y son selectivos sobre S1P₃. Estos compuestos se proporcionan como útiles como agentes farmacéuticos con valores de estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y toxicidad convenientes que son importantes para que puedan emplearse como fármacos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos heterocíclicos tricíclicos sustituidos de Fórmula (I) que son útiles como moduladores de la actividad de S1P₁, incluyendo sales de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un transportador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad del receptor S1P₁ acoplado a proteínas G.

La presente invención también proporciona procedimientos e intermedios para fabricar los compuestos de Fórmula (I) y/o sales de los mismos.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

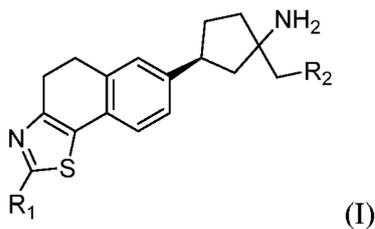
La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de afecciones relacionadas con el receptor S1P₁, tales como enfermedades autoinmunitarias y vasculares.

Los compuestos de Fórmula (I) y las composiciones que comprenden los compuestos de Fórmula (I) pueden utilizarse para tratar, prevenir o curar diversas afecciones relacionadas con S1P₁. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son útiles para tratar, prevenir o retrasar la progresión de enfermedades o trastornos en diversas áreas terapéuticas, tales como enfermedades autoinmunitarias y vasculares.

Estas y otras características de la invención se expondrán ampliamente conforme continúe la divulgación.

Descripción detallada

El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de fórmula (I):



o una sal del mismo, en donde:

- 5 R_1 es $-NR_a(CH_2)_3CH_3$, $-O(CH_2)_{3-5}CH_3$, $-S(CH_2)_{3-4}CH_3$, o $-OCH_2CH_2O(CH_2)_3CH_3$;
 R_2 es $-OH$ u $-OP(O)(OH)_2$; y
 R_a es H o $-CH_3$.

- 10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_1 es $-NR_a(CH_2)_3CH_3$, $-O(CH_2)_{3-5}CH_3$, $-S(CH_2)_{3-4}CH_3$, o $-OCH_2CH_2O(CH_2)_3CH_3$; R_2 es $-OH$ u $-OP(O)(OH)_2$; y R_a es H o $-CH_3$.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_2 es $-OH$.

- 15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_2 es $-OP(O)(OH)_2$.

- 20 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona entre: ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(2-butoxi)etoxi)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (7); ((1R,3S)-1-amino-3-(2-butoxi)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (8); ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(hexil)oxi)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (9); ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(butil)ti)loxi)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (10); ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(pentil)ti)loxi)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (11); ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(pentil)oxi)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (12); ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(butil)amino)-4,5-dihidronafto [2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (17); ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(butil(metil)amino)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (18).

Definiciones

- 30 Los expertos habituales en la materia pueden comprender con más facilidad las características y ventajas de la invención tras la lectura de la descripción detallada a continuación. Ha de apreciarse que determinadas características de la invención que, con fines de claridad, se han descrito anteriormente y a continuación en el contexto de realizaciones separadas, pueden combinarse para formar una única realización. Por el contrario, diferentes características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, se pueden combinar también para formar subcombinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento como ilustrativas o preferidas pretenden ser de ejemplo y no limitantes.

A menos que se indique específicamente otra cosa en el presente documento, las referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno, o a uno o más.

- 40 Como se usa en el presente documento, el término "compuestos" se refiere a al menos uno compuesto. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) incluye un compuesto de fórmula (I); o como alternativa, dos o más compuestos de Fórmula (I).

- 45 A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

Las definiciones expuestas en el presente documento tienen prioridad sobre las definiciones expuestas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada en el presente documento por referencia.

- 50 A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que estén limitados de otro modo en casos específicos), ya sea de manera individual o como parte de un grupo más grande.

- 55 A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en la materia puede elegir los grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



- 5 se usa en fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitarse a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, *n*-propilo e *i*-propilo), butilo (e.g. *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo), *n*-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" representa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con de uno o seis átomos de carbono.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden proporcionar en forma de sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Puede emplearse la liofilización para proporcionar los compuestos de fórmula (I) en forma de sólidos amorfos.

- 25 Debe entenderse además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de fórmula (I) con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables.
- 30 Los solvatos a modo de ejemplo incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación se conocen en la técnica.

Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos y se describen en:

- 35 a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth *et al.*, cap. 31, (Academic Press, 1996);
 b) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
 c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krosggaard-Larson and H. Bundgaard, eds. cap. 5, págs. 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y
 d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

40 Además, los compuestos de Fórmula (I) después de su preparación, pueden aislarse y purificarse para obtener una composición que contenga una cantidad en peso igual o superior al 99 % del compuesto ("sustancialmente puro"), la cual se usa o se formula después tal como se describe en el presente documento. El presente documento contempla también dichos compuestos de fórmula (I) "sustancialmente puros" como parte de la presente invención.

45 "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden incluir un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incluir compuestos estables.

50 "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos eficaces para actuar como agonistas de SIPi o eficaz para tratar o prevenir patologías autoinmunitarias y/o inflamatorias, tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

55 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubren el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

60 Los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio

(T). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Por ejemplo, metilo ($-\text{CH}_3$) incluye también grupos metilo deuterados tales como $-\text{CD}_3$.

UTILIDAD

El sistema inmunitario humano ha evolucionado para defender al cuerpo de los microorganismos, virus y parásitos que pueden provocar una infección, una enfermedad o la muerte. Los complejos mecanismos reguladores garantizan que los diversos componentes celulares del sistema inmunitario se dirijan a las sustancias u organismos extraños, sin provocar daño permanente o significativo al individuo. Si bien los acontecimientos iniciales no se comprenden bien en este momento, en las patologías autoinmunitarias, el sistema inmunitario dirige su respuesta inflamatoria a órganos diana en el individuo afectado. Las distintas enfermedades autoinmunitarias se caracterizan normalmente por el órgano o tejidos diana predominantes o iniciales afectados; tal como la articulación en el caso de la artritis reumatoide, la glándula tiroidea en el caso de tiroiditis de Hashimoto, el sistema nervioso central en el caso de la esclerosis múltiple, el páncreas en el caso de la diabetes de tipo I y el intestino en el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal. Por tanto, se ha observado que los agentes terapéuticos que actúan sobre el sistema inmunitario o determinados tipos de células del sistema inmunitario (tales como los linfocitos B y los linfocitos T, las células T) pueden tener utilidad en más de una enfermedad autoinmunitaria.

Es bien reconocido en la técnica, incluidas las referencias bibliográficas citadas en el presente documento, que los receptores de S1P son buenas dianas para una amplia diversidad de aplicaciones terapéuticas, que incluyen a las enfermedades autoinmunitarias. Los receptores de S1P son buenas dianas farmacológicas, debido a que los receptores individuales son específicos tanto de tejido como de respuesta. La especificidad tisular de los receptores de S1P es importante, debido a que el desarrollo de un agonista o antagonista selectivo para un receptor localiza la respuesta celular en los tejidos que contienen ese receptor, limitando los efectos secundarios no deseados. La especificidad de respuesta de los receptores de S1P también es importante debido a que permite el desarrollo de agonistas o antagonistas que inician o suprimen determinadas respuestas celulares sin afectar otros procesos. Por lo tanto, los compuestos que actúan sobre algunos miembros de la familia de receptores de S1P, al tiempo que tienen actividad disminuida o nula en otros miembros de la familia, son convenientes y se espera que proporcionen un efecto terapéutico con un perfil de efectos secundarios mejorado (es decir, reducción o eliminación de efectos secundarios no deseados).

Como se usa en el presente documento, el término "agonista" en referencia a S1P₁ se refiere a un agente que ejerce efectos farmacológicos tales como la disminución de la motilidad de linfocitos T, la disminución de la trans migración de linfocitos T o la disminución de la salida de linfocitos T de los tejidos linfoides. (Rosen *et al.*, Trends in Immunology, 28:102 (2007)).

En virtud de su actividad en S1P₁ como agonistas, los compuestos de la presente invención son agentes inmunorreguladores útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias crónicas. Los compuestos de la presente invención son útiles para suprimir el sistema inmunitario en casos en que la inmunosupresión está vigente, tal como en médula ósea, rechazo de órganos o trasplantes, enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunitarias, que incluyen el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmunitaria, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma.

Más particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en: trasplante de órganos o tejidos, la enfermedad del injerto contra el hospedador, provocada por trasplantes, síndromes autoinmunitarios que incluyen artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo (lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso subagudo) y nefritis lúpica, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes de tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunitarias posinfecciosas, incluida la fiebre reumática y la glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermolísis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis incluyendo vasculitis asociadas a ANCA, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, poliangiitis microscópica, vasculitis del sistema nervioso central, síndrome de Churg-Strauss y vasculitis reumatoidea, eritema, eosinofilia cutánea, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis primaveral, uveítis asociada con la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, queratocono, distrofia del epitelio corneal, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma debida al polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular provocado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades intestinales isquémicas, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas con

quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, jaqueca, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia pura de la serie roja, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmunitaria, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritropiasa, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de linfocitos T, arterioesclerosis, ateroesclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodular, miocardosis, esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, periodoncio, hueso alveolar, sustancia ósea del diente, glomerulonefritis, alopecia androgénica o alopecia senil por depilación preventiva o para facilitar el inicio del crecimiento del pelo y/o estimular la generación del pelo y el crecimiento del pelo, distrofia muscular, piodermia y síndrome de Sézary, enfermedad de Addison, daño por isquemia-reperfusión de órganos que se produce tras la conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque por endotoxina, colitis pseudomembranosa, colitis provocada por fármacos o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis provocada por oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, cataratas, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, fibrosis vítrea, quemadura corneal por álcali, eritema multiforme con dermatitis, dermatitis ampollar de IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis, enfermedades provocadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad provocada por liberación de histamina o leucotrieno-C₄, enfermedad de Behçet, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, extirpación parcial del hígado, necrosis hepática aguda, necrosis provocada por toxina, hepatitis vírica, isquemia hepática o anoxia, hepatitis por virus B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de comienzo tardío, insuficiencia hepática "crónica agudizada", potenciación del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por CMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo, dolor neuropático, infección bacteriana crónica, trombocitopenia, nefropatía por IgA, glomerulonefritis mesangioproliferativa, enfermedad relacionada con IgG4, espondiloartritis anquilosante y policondritis recidivante. La artritis reumatoide idiopática juvenil incluye artritis reumatoide idiopática juvenil de inicio con oligoartritis, artritis reumatoide idiopática juvenil de inicio con poliartritis, artritis reumatoide idiopática juvenil de inicio sistémico, artritis reumatoide psoriásica juvenil y artritis reumatoide idiopática juvenil relacionada con entesitis.

Una realización proporciona los compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Puede emplearse una cantidad terapéuticamente eficaz en estas realizaciones. Preferentemente, en estas realizaciones, las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias se seleccionan de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, y como agente para prevenir el rechazo de órganos trasplantados. El método de la presente realización incluye la administración de una cantidad con efecto terapéutico de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia para el tratamiento de enfermedades vasculares. Puede emplearse una cantidad terapéuticamente eficaz en estas realizaciones. Preferentemente, en estas realizaciones, la enfermedad vascular se selecciona de ateroesclerosis y lesión por isquemia-reperfusión.

En otra realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales. Puede emplearse una cantidad terapéuticamente eficaz en estas realizaciones. Preferentemente, en estas realizaciones, la enfermedad inflamatoria intestinal se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colágena, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por derivación, enfermedad de Behçet y colitis indeterminada.

En otra realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia para el tratamiento del lupus. Puede emplearse una cantidad terapéuticamente eficaz en estas realizaciones. El lupus incluye al lupus eritematoso sistémico, el lupus eritematoso cutáneo, el lupus eritematoso discoide, el lupus eritematoso subagudo y la nefritis lúpica.

En otra realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Puede emplearse una cantidad terapéuticamente eficaz en estas realizaciones. Preferentemente, en estas realizaciones, la esclerosis múltiple incluye esclerosis múltiple remitente recidivante, esclerosis múltiple primaria progresiva, esclerosis múltiple secundaria progresiva y esclerosis múltiple progresiva recidivante.

Los métodos de tratamiento de las afecciones asociadas con S1P1 pueden comprender la administración de compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV) solos o en combinación entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales afecciones. Por consiguiente, "cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados como eficaces para actuar como agonistas en el receptor S1P1. Preferentemente la combinación de compuestos es una

combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou *et al.*, *Adv. Enzyme Regul.*, 22:27-55 (1984), se produce cuando el efecto de los compuestos, cuando se administran en combinación, es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como único agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra con más claridad a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de una menor citotoxicidad, una eficacia aumentada o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Los ejemplos de tales otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides o glucocorticoides tales como dexametasona, metilprednisolona, prednisolona y prednisona; inhibidores de PDE4 tales como rolipram, cilomilast, roflumilast y oglemilast; fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (los FAISC) e inhibidores de la quinasa p38, imidazo[1,2-A]quinoxalinas sustituidas en 4 como se divulga en la patente de Estados Unidos n.º 4.200.750; anticuerpos o proteínas de fusión dirigidas a moléculas de superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD20 tal como RITUXAN®, CD25, CD30, CD40, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA, por ejemplo abatacept (ORENCIA®), belatacept, o sus ligandos, incluido CD154 (GP39 o CD40L); anticuerpos contra, proteínas de fusión de, o receptores solubles de citocinas humanas o factores de crecimiento, por ejemplo, TNF tal como, infliximab (REMICADE®), etanercept (Embrel), adalimumab (HUMIRA®), LT, IL-1 tal como anakinra (KINERET®) (un antagonista del receptor de IL-1), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, tal como CNTO 328 (un anticuerpo anti-IL-6 quimérico), IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-23 tal como Ustekinumab (un anticuerpo monoclonal anti-IL-12/23 humana) e interferones tales como el interferón beta 1a (AVONEX®, REBIF®), interferón beta 1b (BETASERON®); antagonistas del receptor integrina tales como TYSABRI®; agentes poliméricos tales como acetato de glatiramer (COPAXONE®); sulfasalazina, mesalamina, hidroxicloroquina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (los AINE) tales como los salicilatos, entre ellos la aspirina, el salsalato y el salicilato de magnesio, y no salicilatos tales como, ibuprofeno, naproxeno, meloxicam, celecoxib y rofecoxib; agentes antiviricos tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, mercaptopurina, leflunomida, ciclosporina, micofenololato, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); fármacos citotóxicos tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxipergualina (DSG); productos que contienen oro, tales como auronofina; penicilamina y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de las mismas.

Los anteriores otros agentes terapéuticos, cuando se emplea en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden utilizarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determina de otro modo por un experto en la materia. En los métodos de la presente invención, tal otro agente terapéutico (a agentes terapéuticos) puede administrarse antes de, simultáneamente con, o después de la administración de los compuestos de la invención.

Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente y se pueden formular, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I) y un transportador farmacéuticamente aceptable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, a mamíferos. Los transportadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores incluidos dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y, la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas o semisólidas. Dichos transportadores pueden incluir varios ingredientes y aditivos distintos además del agente activo, incluyéndose tales ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de transportadores farmacéuticamente aceptables y los factores implicados en su selección se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Edición (1985), que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Los compuestos en conformidad con la Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, lo que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o de la cantidad de compuesto de Fórmula (I) a administrar.

También se incluye dentro de la presente invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y uno o más transportadores y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables (denominados colectivamente en el presente documento materiales "transportadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los

- compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, vía mucosa o vía parenteral, incluyendo por vía intravascular, vía intravenosa, vía intraperitoneal, vía subcutánea, vía intramuscular y vía intraesternal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el transportador farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente disgregante tal como crospovidona. La mezcla de transportador puede rellenarse en una cápsula de gelatina o comprimirse como un comprimido. La composición farmacéutica puede administrarse, por ejemplo, como una forma de dosificación oral o una infusión.
- Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, cápsula líquida, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se prepara preferentemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede proporcionarse como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad de principio activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,25 a 250 mg y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y de otros factores, pero, puede determinarse utilizando métodos rutinarios.
- Cualquier composición farmacéutica contemplada en el presente documento puede, por ejemplo, suministrarse por vía oral mediante cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Las preparaciones orales de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas y oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral. Para proporcionar preparaciones farmacéuticamente aceptables, una composición farmacéutica en conformidad con la invención puede contener al menos un agente seleccionado de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, emolientes, antioxidantes y agentes conservantes.
- Un comprimido puede, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, no tóxico, adecuado para la fabricación de comprimidos. Los excipientes de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, diluyentes inertes, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio y fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, tal como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz y ácido algínico; agentes aglutinantes, tal como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona y goma arábiga; y agentes lubricantes, tal como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Adicionalmente, un comprimido puede estar sin recubrir o puede recubrirse por técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable, o retrasar la desintegración y absorción del principio activo en el tubo gastrointestinal, manteniendo así los efectos del principio activo durante un período más prolongado. Los materiales enmascarantes del sabor solubles en agua de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los materiales de retardo de tiempo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etil celulosa y celulosa acetato butirato.
- Las cápsulas de gelatina dura pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio; y caolín.
- Las cápsulas de gelatina blanda pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un transportador soluble en agua, tal como, por ejemplo, polietilenglicol; y al menos un medio oleoso, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.
- Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes de ejemplo adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa, incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, agentes de suspensión, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes, tal como, por ejemplo, un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileo con ácidos grasos, tal como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tal como, por ejemplo, heptadecaetileno-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tal como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitán. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tal como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un agente colorante; al menos un agente saborizante; y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.
- Las suspensiones oleosas pueden, por ejemplo, prepararse suspendiendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo; y aceite de coco; o en aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener al menos

un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abejas; parafina dura; y alcohol cetílico. Para proporcionar una suspensión oleosa de sabor agradable, pueden añadirse a la suspensión oleosa al menos uno de los agentes edulcorantes ya descritos anteriormente en el presente documento, y/o al menos un agente saborizante. Una suspensión oleosa puede contener además al menos un conservante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tal como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un agente de dispersión y/o humectante; al menos un agente de suspensión; y/o al menos un conservante. Los agentes de dispersión, agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados son como ya se ha descrito anteriormente. Los conservantes de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, agentes edulcorantes; agentes aromatizantes; y gentes colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de Fórmula (I) del mismo puede, por ejemplo, prepararse como una emulsión de aceite en agua. La fase aceitosa de las emulsiones que comprenden compuestos de Fórmula (I) puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. La fase oleosa puede proporcionarla, pero sin limitación, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida; y mezclas de los mismos. Si bien la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con tanto una grasa como un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tal como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el emulsionante (o emulsionantes) con o sin el estabilizante (o estabilizantes) constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Una emulsión puede contener también un agente edulcorante, un agente saborizante, un conservante y/o un antioxidante. Los emulsionantes y estabilizantes de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden, por ejemplo, administrarse también por vía intravenosa, vía subcutánea y/o vía intramuscular mediante cualquier forma inyectable adecuada y farmacéuticamente aceptable. Las formas inyectables de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tal como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio; microemulsiones estériles de aceite en agua; y suspensiones acuosas u oleaginosas.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles, isotónicas, acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles, usando uno o más de los transportadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también por inyección como una composición con transportadores adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización de codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, como disolvente o medio de suspensión se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles. Para este fin puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Una microemulsión inyectable estéril de aceite en agua puede, por ejemplo, prepararse 1) disolviendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en una fase oleosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite de soja y lecitina; 2) combinando la Fórmula (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesando la combinación para formar una microemulsión.

Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril puede prepararse en conformidad con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede prepararse una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como, por ejemplo, 1,3-butano diol; y puede prepararse una suspensión

oleaginoso estéril con un disolvente o medio de suspensión aceptable no tóxico estéril, tal como, por ejemplo, aceites no volátiles estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tal como, por ejemplo, ácido oleico.

5 Los transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS, forma siglada de *self-emulsifying drug delivery systems*) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado tal como
10 tensioactivo CREMOPHOR (BASF), u otras matrices poliméricas de suministro similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-poli-oxipropileno, polietilenglicol y lanolina. También se
15 pueden utilizar de manera ventajosa ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, para potenciar el suministro de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

20 Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención pueden procesarse en conformidad con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para la administración a pacientes, incluidos seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes,
25 estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Adicionalmente, pueden prepararse comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

30 Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de la presente invención, dependen de diversos factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo, la afección médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero se puede determinar de manera rutinaria utilizando métodos convencionales. Puede ser apropiada una dosis
35 diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y muy preferentemente de entre aproximadamente 0,005 y 10 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria puede administrarse en una a cuatro dosis por día. Otros programas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

40 Con fines terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y a continuación se
45 comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que se puede proporcionar en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetil celulosa.

50 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) y, opcionalmente, un agente adicional seleccionado de cualquier transportador, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula (I) que se describe en el presente documento, o un profármaco del mismo, y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, se pretende que el artículo de fabricación incluya, pero sin limitación, kits y paquetes. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto de envase que indica que la composición farmacéutica puede utilizarse para el tratamiento de un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio (como se define anteriormente). En otra realización, el prospecto de envase indica que la composición farmacéutica puede
60 utilizarse en combinación (como se define anteriormente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender, además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente. Ubicado dentro del primer y segundo recipientes significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.
65

El primer recipiente es un receptáculo utilizado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, almacenamiento, envío y/o venta individual/a granel. Se pretende que el primer recipiente cubra un frasco, tarro, vial, matraz, jeringuilla, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente utilizado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno que se utiliza para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto de envase. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o plástico), bolsitas y sacos. El prospecto de envase puede estar físicamente unido al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión, o puede estar dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de fijación al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto de envase se ubica en el exterior del segundo recipiente. Cuando se ubica en el exterior del segundo recipiente, se prefiere que el prospecto de envase esté unido físicamente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapa u otro método de fijación. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin estar unido físicamente.

El prospecto de envase es un rótulo, etiqueta, marcador, etc. que describe información relacionada con la composición farmacéutica, ubicada dentro del primer recipiente. La información descrita normalmente la determinará el organismo de control gubernamental de la zona en que se va a vender el artículo de fabricación (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto de envase describe específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto de envase puede fabricarse de cualquier material en el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto de envase es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel o plástico adhesivo, etc.) sobre el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).

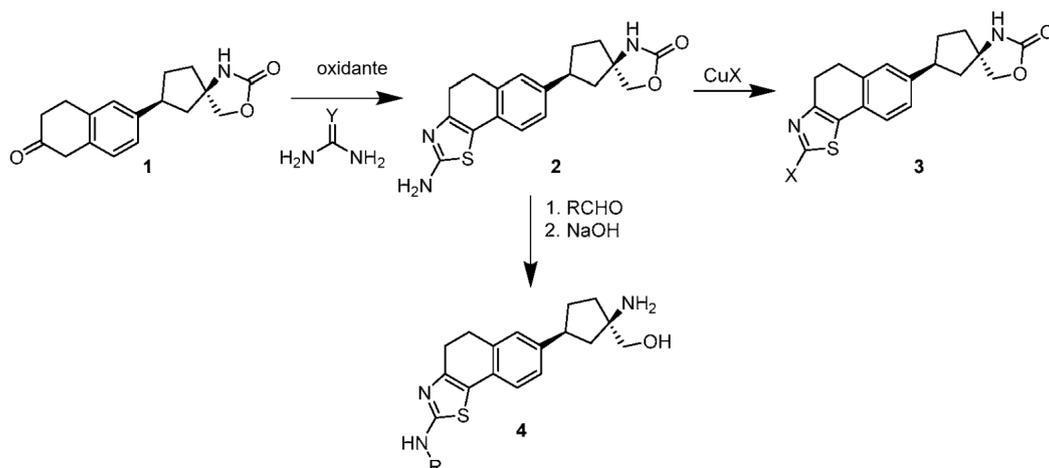
MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por cualquier método disponible para los expertos en la materia de la química orgánica. A continuación se describen esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención. Se proporcionan ejemplos de los compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales en la sección de Ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. La preparación de ejemplos homocirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homocirales mediante separación de productos o diastereómeros racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos, dando productos enantiomérica o diastereoméricamente enriquecidos.

Las reacciones y técnicas descritas en esta sección se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos sintéticos que se dan a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se escogen para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, lo que debe reconocer fácilmente un experto en la materia. Un experto en la materia de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y se requieren alternativas cuando están presentes sustituyentes incompatibles. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención. También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa de un grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Un relato autorizado que describe las muchas alternativas al practicante capacitado es Wuts and Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Cuarta Edición, Wiley and Sons (2007).

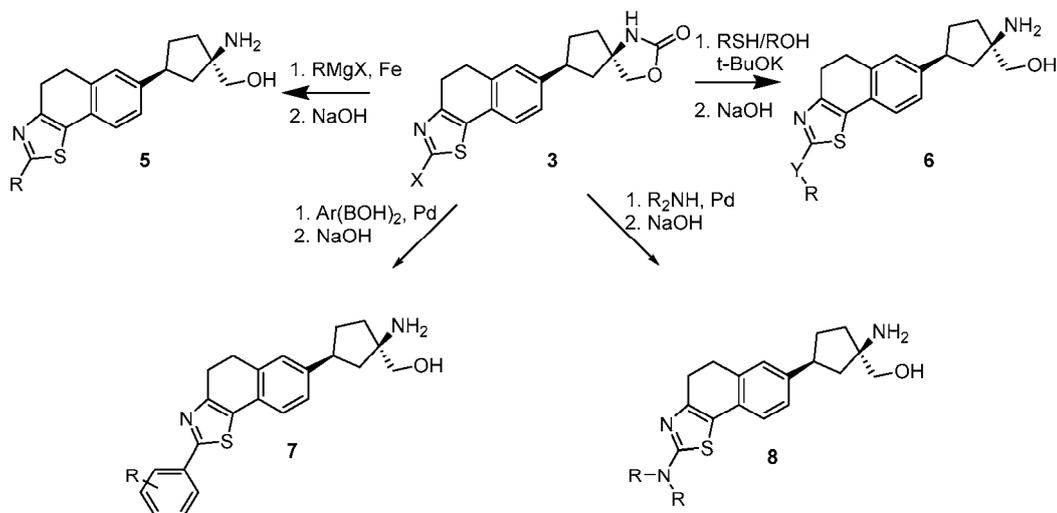
El esquema 1 ilustra un método adecuado para la preparación de compuestos de fórmula (I). La tetralona 1 correspondiente se puede sintetizar basándose en la bibliografía (WO 2006/028959 A1). Esta cetona puede sufrir condensación oxidativa con reactivos como tioureas para producir el correspondiente aminotiazol 2 (Bioorg. Med. Chem. Let. 2002, 12, 1563-1566). La reacción de Sandmeyer puede instalar el haluro 3 deseado (Bioorg. Med. Chem. Let. 2010, 20, 5879-5882; Synthesis 2012, 44, 1026-1029; J. Med. Chem. 2016, 59, 2760-2779). Como alternativa, el aminotiazol 2 puede sufrir una reacción de aminación reductora que conduce al aminotiazol 4 alquilado (Comprehensive Organic Synthesis; Trost, B. N., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Nueva York, 1991; Vol. 8).

ESQUEMA 1



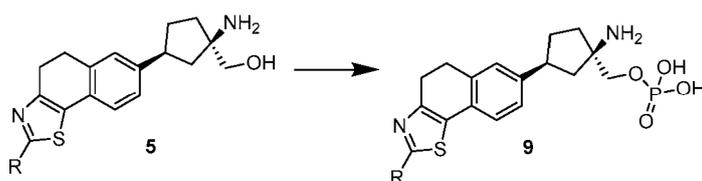
El esquema 2 muestra una diversificación diferente del haluro 3. Puede reaccionar con los reactivos de Grignard bajo catálisis de Fe (III) que conduce al aminoalcohol 5 después de la hidrólisis (J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 13856-13863). El haluro también puede ser desplazado por alcoholes (J. Med. Chem. 2009, 52, 3689-3702) o tioles (Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 84-87) en presencia de una base impedida que proporciona aminoalcohol 6 después de la hidrólisis. Como alternativa, el haluro 3 puede sufrir acoplamiento de Suzuki (J. Organometallic Chem. 1999, 576, 147-168) o acoplamiento de Buchwald-Hartwig (Acc. Chem. Res. 1998, 31, 852; Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805) que conducen a los aminoalcoholes 7 y 8, respectivamente, después de la hidrólisis.

ESQUEMA 2



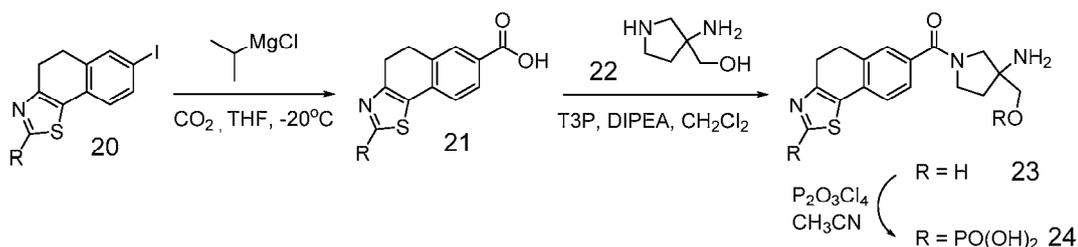
El esquema 3 muestra la conversión de aminoalcoholes 5 en los correspondientes metabolitos fosfatos activos usando cloruro de pirofosforilo.

ESQUEMA 3



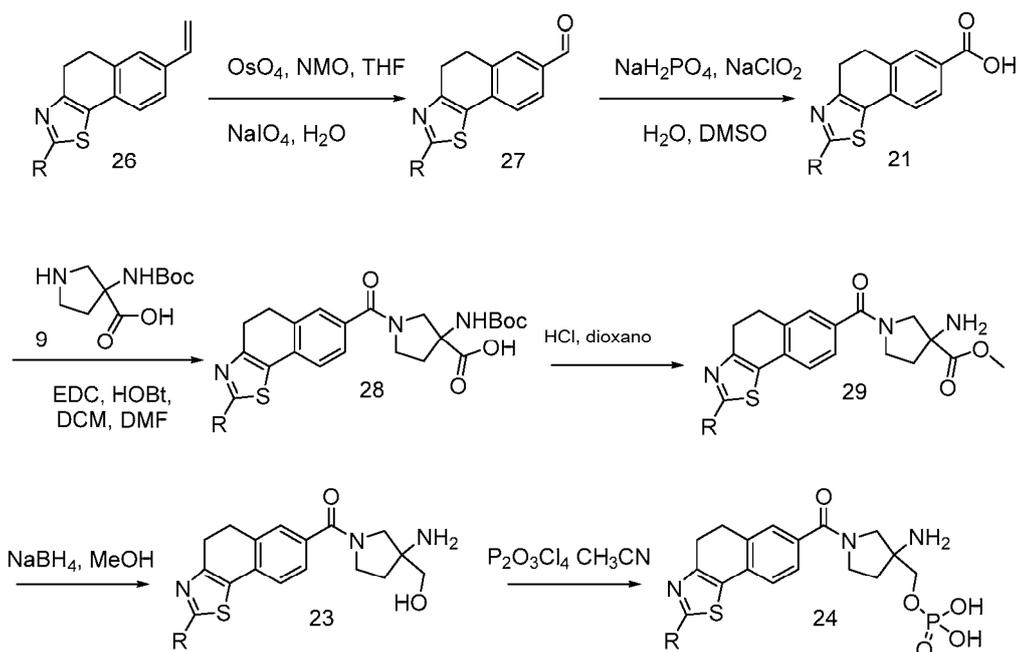
Los esquemas 4 y 5 ilustran métodos para la preparación de compuestos de carboxamida tricíclica de fórmula (IV) mediante la preparación de ácidos 4,5-dihidronafto [2,1-d]tiazol-7-carboxílicos sustituidos a partir de precursores de yodo o vinilo.

ESQUEMA 4



5

ESQUEMA 5



10

Ejemplos

Los intermedios comunes son generalmente útiles para la preparación de más de un Ejemplo y se identifican secuencialmente (por ejemplo, Intermedio 1, Intermedio 2, etc.) y se abrevian como Int. 1 o I1, Int. 2 o I2, etc. Los compuestos de los ejemplos se identifican por el ejemplo y la etapa en que se prepararon (por ejemplo, "1-A" indica el ejemplo 1, etapa A), o por el ejemplo solamente cuando el compuesto es el compuesto del título del ejemplo (por ejemplo, "1" indica el compuesto del título del ejemplo 1). En algunos casos, se describen preparaciones alternativas de intermedios o ejemplos. Frecuentemente, los químicos expertos en la materia de síntesis pueden concebir preparaciones alternativas que pueden basarse deseablemente en una o más consideraciones tales como tiempo de reacción más corto, materiales de partida menos costosos, facilidad de operación o aislamiento, rendimiento mejorado, susceptibilidad a catálisis, evitación de reactivos tóxicos, accesibilidad a instrumentación especializada y número disminuido de etapas lineales, etc. La intención de describir preparaciones alternativas es permitir adicionalmente la preparación de los ejemplos de la presente invención. En algunos casos, algunos grupos funcionales en las reivindicaciones y los ejemplos bosquejados pueden reemplazarse con reemplazos bioisómeros bien conocidos en la técnica, por ejemplo, el reemplazo de un grupo ácido carboxílico con un resto tetrazol o fosfato.

La cromatografía en columna se realizó generalmente usando la técnica de cromatografía ultrarrápida (J. Org. Chem. 1978, 43, 2923) o con cartuchos preempaquetados de gel de sílice usando un aparato de cromatografía a presión media Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o la mezcla de disolventes indicados. La cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (HPLC) se realizó usando una columna de fase inversa (Waters Sunfire Cis, Waters XBridge Cis, PHENOMENEX Axia Cis, YMC S5 ODS o similar) de un tamaño apropiado para la cantidad de material que se está separando, en general, eluyendo con un gradiente de concentración creciente de metanol o acetonitrilo en agua, que contiene también ácido trifluoroacético al 0,05 % o 0,1 %, o acetato amónico 10 mM, a una velocidad de elución adecuada para el tamaño de la columna y la separación que debe lograrse. La separación por cromatografía de fluidos supercrítica quiral de enantiómeros o pares de diastereómeros se realizó usando las condiciones descritas para los casos individuales. Los datos espectrales de masas se obtuvieron mediante cromatografía líquida y espectroscopía de masas usando ionización por electropulverización.

Condiciones de HPLC

Condición A: (Analítica)

5 Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 50) mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

10

Condición B: (Preparativa)

15 HPLC prep. Shimatzu, Luna® C₁₈ 30 x 100 mm, 5 µm (Phenomenex Inc.); inyección de 2 ml; Fase móvil A = TFA al 0,1 % en Agua; Fase móvil B = TFA al 0,1 % en MeCN; Temperatura: 25 °C; Gradiente: B al 20-100 % durante 5 min, después una parada de 10 min a 100 % de B, Flujo: 30 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

20 Condición G: Columna: Waters Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm 1,7 µm; Gradiente lineal de disolvente B de 0 al 100 % durante 3 min, después una parada de 0,75 min a B al 100 %; Caudal: 1,11 ml/min; Disolvente A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Disolvente B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura = 50 °C; Productos detectados a una longitud de onda de 220 nm.

25 Condición K: Columna: BEH C18 2,1x50 mm 1,7 µm, Gradiente lineal de disolvente B de 0 al 100 % durante 1,5 min, después una parada de 0,7 min a B al 100 %; Caudal: 1,11 ml/min; Disolvente A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Disolvente B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura = 50 °C; Productos detectados a una longitud de onda de 220 nm.

ABREVIATURAS

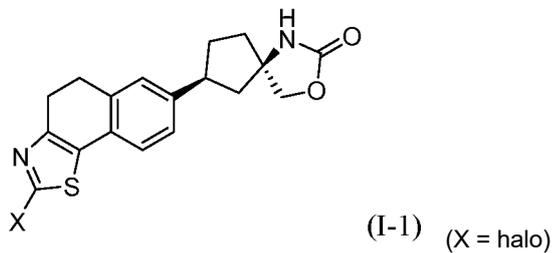
Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
anhid.	anhidro
ac.	acuoso
BH ₃ DMS	dimetilsulfuro de boro
Bn	bencilo
Bu	butilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)-fosfonio
VC	Volúmenes de columna
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DMAP	dimetilaminopiridina
DEA	dietilamina
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
Et	etilo
EtOH	etanol
H o H ₂	hidrógeno
h, hr o hrs	hora u horas
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HCTU	Hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
hex	hexano
HOAc	ácido acético
HOBT	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
i	iso

IPA	alcohol isopropílico
CL	cromatografía líquida
M	molar
mM	milimolar
Me	metilo
MeOH	metanol
MHz	megahercios
min	minuto(s)
min	minuto(s)
M+ ¹	(M+H) ⁺
EM	espectrometría de masas
n o N	normal
NBS	n-bromosuccinimida
nm	nanometro
nM	nanomolar
NCS	N-clorosuccinimida
NMO	N-metilmorfolina-N-óxido
NMP	N-metilpirrolidina
Pd/C	paladio sobre carbono
PdCl ₂ (dppf) ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfin)paladio
Ph	fenilo
PPh ₃	trifenilfosfina
Pr	propilo
PSI	libras por pulgada cuadrada
PyBOP	hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio
Tiempo de ret.	tiempo de retención
sat.	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

INTERMEDIO I-1

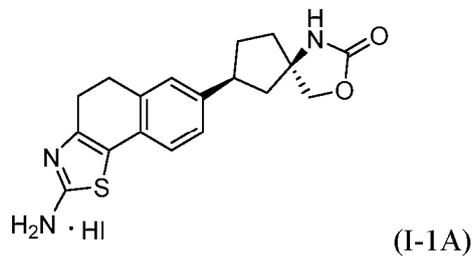
(5R,7S)-7-(2-halo-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona

5



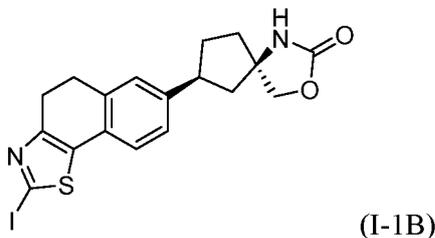
Intermedio I-1A: (5R,7S)-7-(2-amino-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona, sal del ácido yodhídrico

10



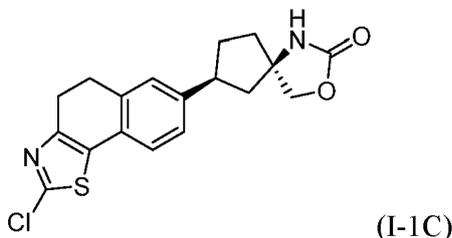
Se disolvió (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona (200 mg, 0,7 mmol) (WO 2006/028959 A1) en etanol (1,4 ml) en un vial con tapón de rosca. Después, se añadieron tiourea (187 mg, 2,5 mmol) y yodo (196 mg, 0,77 mmol) a temperatura ambiente. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 2 h. El análisis CLEM reveló una conversión completa del material de partida. El tubo se abrió dejando que la mezcla de reacción se concentrara durante 15 min a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, precipitó el producto deseado (5R,7S)-7-(2-amino-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona, sal del ácido yodhídrico (200 mg, 61 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (M+H): 342,3; Tiempo de retención de CL: 0,64 min (Método HPLC analítico A), RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,23 (s, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,17-3,03 (m, 3H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,34 (dd, J = 13,0; 7,3 Hz, 1H), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,04-1,76 (m, 3H).

Intermedio I-1B: (5R,7S)-7-(2-yodo-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona



A una suspensión de (5R,7S)-7-(2-amino-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona, sal yodídrica (50 mg, 0,1 mmol) y yoduro de cobre (I) (31 mg, 0,16 mmol) en acetonitrilo (2,2 ml) se le añadió nitrito de *tert*-butilo (20 µl, 0,15 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 min and a temperatura ambiente durante una noche cuando el análisis CLEM mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. La solución resultante se concentró a presión reducida. CLEM (M+H): 453,1; Tiempo de retención de CL: 1,01 min (Método A de HPLC analítica).

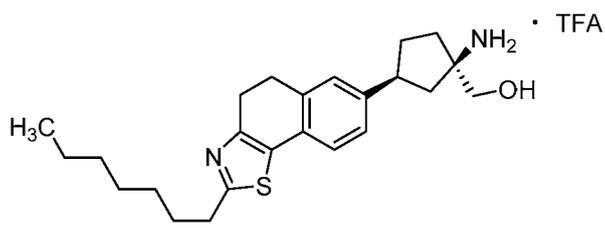
Intermedio I-1C: (5R,7S)-7-(2-cloro-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona



Una solución de (5R,7S)-7-(2-amino-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona, ácido yódico (38 mg, 0,08 mmol) en EtOAc (25 ml) se lavó una vez con NaOH 1 N (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. A la solución orgánica se le añadió TFA (100 µl) y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1,7 ml). A esta solución se le añadió cloruro de cobre (I) (12 mg, 0,13 mmol) seguido de nitrito de *tert*-butilo (15 µl, 0,12 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 min y a temperatura ambiente durante una noche. El análisis CLEM mostró el consumo completo de material de partida. La mezcla se diluyó con 2 ml de MeOH y se purificó por HPLC usando la condición B, proporcionando (5R,7S)-7-(2-cloro-4,5-dihidronafto [2,1-d]tiazol-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona (12 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color pardo. Ejemplos 7; 8-12; 17-18; 26 y 29 están de acuerdo con la invención. Los otros ejemplos son ejemplos de referencia y no forman parte de la invención.

40 Ejemplo 1

((1R,3S)-1-amino-3-(2-heptil-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil) metanol, sal TFA



5 A una solución de (5R,7S)-7-(2-cloro-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona (14 mg, 0,04 mmol) y hierro (III) acac (1,40 mg, 3,9 μ mol) en una mezcla de THF (0,5 ml) y N-metil-2-pirrolidinona (0,1 ml) se le añadió un bromuro de heptilmagnesio 1 M (0,12 ml, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. El análisis de la reacción por CLEM después de 15 min mostró una conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se inactivó mediante la adición de HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo de nuevo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se combinó, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en dioxano (1 ml) seguido de la adición de NaOH (0,56 ml, 0,56 mmol). La solución se calentó a 100 $^{\circ}C$ y se agitó durante 3 h. La CLEM

10 mostró la conversión completa. La solución se inyectó en HPLC usando la condición B proporcionando ((1R,3S)-1-amino-3-(2-heptil-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, TFA (3 mg, 5,6 μ mol, rendimiento del 15 %, 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (M+H): 399,5; Tiempo de retención de CL: 0,94 min (HPLC analítica Método A); RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,26-7,13 (m, 3H), 3,65 (dd, $J = 14,7; 12,1$ Hz, 2H), 3,26-3,12 (m, 1H), 3,12-2,91 (m, 4H), 2,47 (dd, $J = 13,4; 7,0$ Hz, 1H), 2,25-2,11 (m, 1H), 2,08-1,91 (m, 3H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,53-1,25 (m, 10H), 0,93 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

15

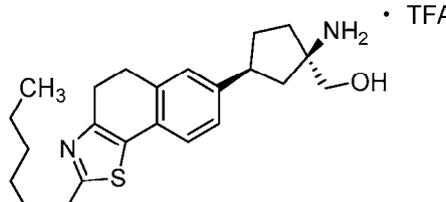
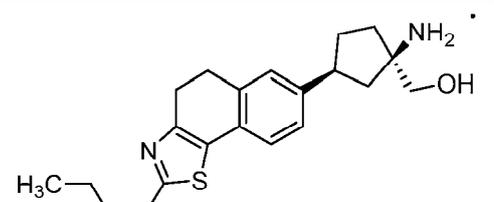
Los ejemplos en la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, empleando los reactivos de Grignard apropiados.

20

Tabla 1

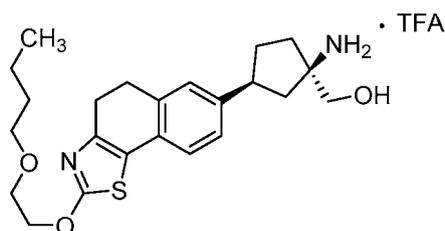
N.º de Ej.	Estructura	EM observada (M ⁺)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
2		343,2	0,76	A
3		460,3	0,86	A
4		371,2	0,80	A

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	EM observada (M+1)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
5		385,6	0,89	A
6		357,3	0,80	A

Ejemplo 7

5 ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(2-butoxietoxi)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il) ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético



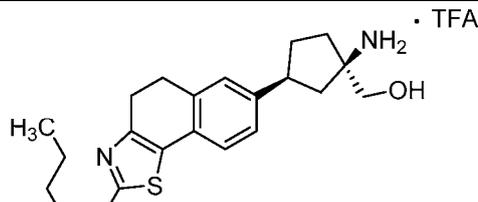
(7)

10 A una solución de (5R,7S)-7-(2-cloro-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona (3 mg, 8 µmol) en dioxano (0,5 ml) se le añadió 2-butoxietanol (20 mg, 0,17 mmol) seguido de *tert*-butóxido potásico (9 mg, 0,08 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h cuando la CLEM mostró el consumo completo del material de partida. A esta mezcla se le añadió una solución 1 M de NaOH (0,5 ml, 0,500 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 14 h. La CLEM mostró el consumo completo del intermedio. La solución se inyectó en el HPLC prep usando la condición B, proporcionando ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(2-butoxietoxi)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, TFA (3 mg, 5,5 µmol, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H): 417,3; Tiempo de retención de CL: 0,87 min (Método HPLC analítico A), RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,17 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 7,8; 1,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,60-4,49 (m, 2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,65 (dd, J = 13,2; 10,8 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,24-3,10 (m, 1H), 3,03 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,24-2,09 (m, 1H), 2,05-1,89 (m, 3H), 1,75 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,49-1,33 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Los ejemplos en la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7, empleando el alcohol o el tiol apropiado.

25

TABLA 2

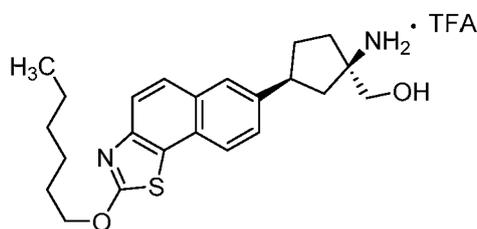
N.º de Ej.	Estructura	EM observada (M ⁺)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
8				

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	EM observada (M+1)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
9				
10				
11				
12				

Ejemplo 13

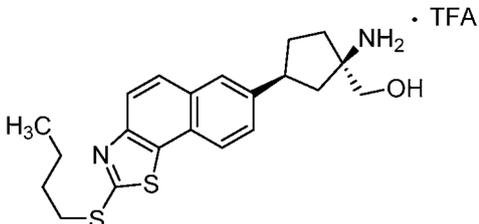
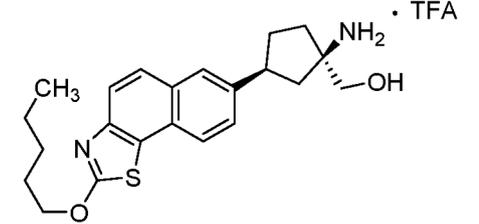
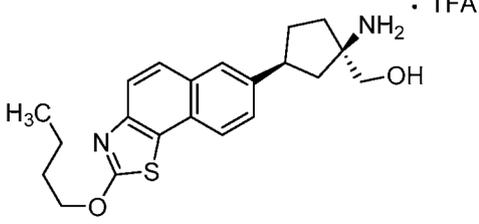
5 ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(hexiloxi)nafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético



10 A una solución de ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(hexiloxi)-4,5-dihidronafto[2,1-d] tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, TFA (8 mg, 0,016 mmol) en MeCN (1,6 ml) se le añadió cloruro de cobre (II) (21 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche al aire. La CLEM mostró la conversión total. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se inyectó en HPLC prep. usando la condición B proporcionando ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(hexiloxi)nafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, TFA (5 mg, 9,3 μmol, rendimiento del 60 %). CLEM (M+H): 399,2; Tiempo de retención de CL: 1,00 min (HPLC analítica Método A); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,90-7,79 (m, 3H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,6; 1,8 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 16,3; 11,9 Hz, 2H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 13,2; 6,2 Hz, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,17-1,97 (m, 3H), 1,97-1,81 (m, 3H), 1,62-1,49 (m, 2H), 1,49-1,35 (m, 4H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Los ejemplos en la Tabla 3 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 13, empleando el intermedio tricíclico apropiado.

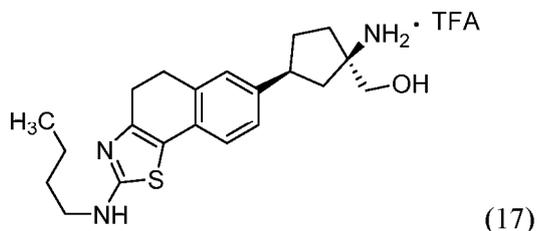
TABLA 3

N.º de Ej.	Estructura	EM observada (M ⁺)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
14		387,2	0,90	A
15		385,2	0,92	A
16		371,2	0,87	A

Ejemplo 17

5

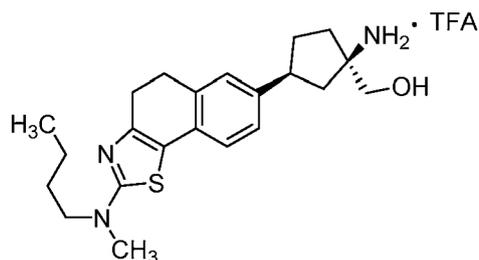
((1R,3S)-1-amino-3-(2-(butilamino)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético



- 10 A una solución de (5R,7S)-7-(2-amino-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona (50 mg, 0,15 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió butiraldehído (53 mg, 0,73 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. después se añadió borohidruro sódico (55 mg, 1,5 mmol) y la solución se agitó 30 min. La CLEM mostró el consumo completo. CLEM (M+H): 398,4; Tiempo de retención de CL: 0,75 min (Método A de HPLC analítica). El disolvente se retiró a presión reducida y se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en dioxano (0,7 ml) seguido de la adición de hidróxido sódico (1 M, 150 µl, 0,15 mmol). La solución se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 h. La CLEM mostró la conversión completa. La solución se inyectó en HPLC usando la condición B, proporcionando ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(butilamino)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, 2 TFA (12 mg, 0,019 mmol) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H): 372,3; Tiempo de retención de CL: 0,61 min (HPLC analítica Método A); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,23 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,47 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,11 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 3H), 1,83-1,68 (m, 3H), 1,50 (dc, J = 15,0; 7,5 Hz, 2H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 18

((1R,3S)-1-amino-3-(2-(butil(metil)amino)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il) ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético

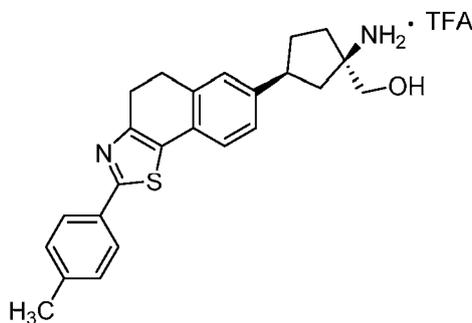


(18)

A una suspensión de (5R,7S)-7-(2-cloro-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona (20 mg, 0,055 mmol) en tolueno (500 μ l) se le añadió N-metilbutan-1-amina (13 μ l, 0,11 mmol) seguido de *tert*-butóxido potásico (19 mg, 0,17 mmol), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (5 mg, 0,011 mmol) y Pd₂(dba)₃ (3 mg, 0,003 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 h. La CLEM mostró el consumo completo de material de partida. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La solución acuosa se volvió a extraer dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida. CLEM (M+H): 412,3; Tiempo de retención de CL: 0,79 min (Método A de HPLC analítica). El aceite resultante se disolvió en dioxano (0,5 ml) y se añadió NaOH (705 μ l, 0,705 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. La CLEM mostró el consumo completo del material de partida. La solución se trató usando EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se solubilizó en MeOH y se inyectó en el HPLC prep. usando la condición B, proporcionó ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(butil (metil)amino)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, 2 TFA (5 mg, 7,9 μ mol, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H): 386,2; Tiempo de retención de CL: 0,63 min (Método A de HPLC analítica). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,20 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,73-3,57 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,88 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,17 (s a, 1H), 2,05-1,90 (m, 3H), 1,84-1,69 (m, 3H), 1,45 (dd, *J* = 15,2; 7,5 Hz, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H)

20 Ejemplo 19

((1R,3S)-1-amino-3-(2-(*p*-tolil)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético

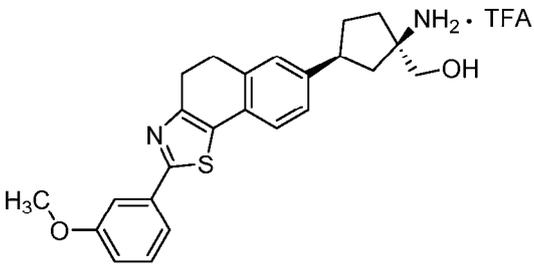


(19)

A una solución de (5R,7S)-7-(2-cloro-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona (20 mg, 0,055 mmol) en dioxano (550 μ l) se le añadieron ácido *p*-tolilborónico (38 mg, 0,28 mmol) y carbonato sódico (55 μ l, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno seguido de la adición de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (2 mg, 2,78 μ mol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y la CLEM mostró la conversión completa después de 1 h. CLEM (M+H): 417,1; Tiempo de retención de CL: 1,12 min (Método A de HPLC analítica). La solución se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió NaOH (1 M, 554 μ l, 0,554 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y la CLEM mostró la conversión completa después de 6 h. La solución se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc dos veces. La fracción orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se solubilizó en MeOH y se purificó en HPLC prep. usando la condición B, proporcionando ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(*p*-tolil)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, TFA (8 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 27 %). CLEM (M+H): 391,2; Tiempo de retención de CL: 0,87 min (Método HPLC analítico A), RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,32 (dd, *J* = 7,8; 5,4 Hz, 3H), 7,28-7,17 (m, 2H), 3,66 (dd, *J* = 15,4; 11,4 Hz, 2H), 3,14-3,01 (m, 4H), 2,49 (dd, *J* = 13,3; 7,2 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,20 (s a, 1H), 2,08-1,92 (m, 3H), 1,77 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H).

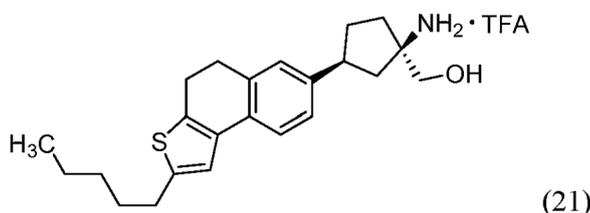
El ejemplo en la Tabla 4 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 19, empleando el ácido borónico apropiado.

Tabla 4

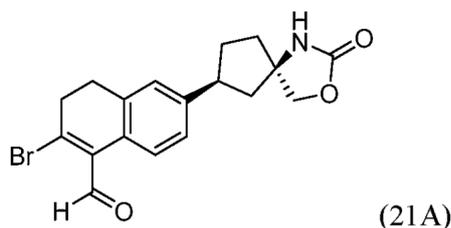
N.º de Ej.	Estructura	EM observada (M ⁺)	Tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
20		407,3	0,82	A

Ejemplo 21

- 5 ((1R,3S)-1-amino-3-(2-pentil-4,5-dihidronafto[2,1-b]tiofen-7-il) ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético

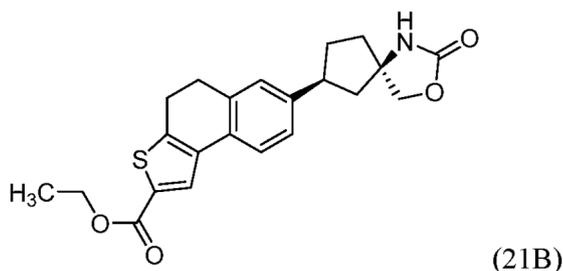


- 10 Intermedio 21A: 2-bromo-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-3,4-dihidronaftaleno-1-carbaldehído



- 15 A una solución de DMF (611 µl, 7,9 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió PBr₃ (8,8 ml, 8,8 mmol). La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaespiro [4.4]nonan-2-ona (250 mg, 0,88 mmol) en DCM (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h cuando la CLEM mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó dos veces con NaHCO₃, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 2-bromo-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-3,4-dihidronaftaleno-1-carbaldehído (332 mg, 101 %). CLEM (M+H): 378,0; Tiempo de retención de CL: 0,93 min (Método A de HPLC analítica).

- 20 Intermedio 21B: 7-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-4,5-dihidronafto[2,1-b]tiofeno-2-carboxilato de etilo

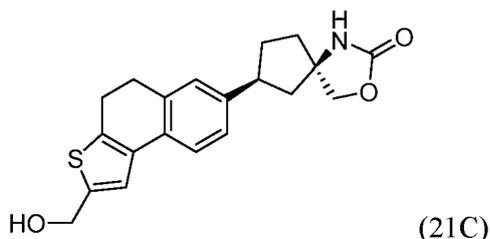


- 25 A una solución de 2-bromo-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-3,4-dihidronaftaleno-1-carbaldehído (330 mg, 0,88 mmol) y 2-mercaptoacetato de etilo (97 µl, 0,88 mmol) en EtOH (5,8 ml), se le añadió etóxido sódico (298 mg, 4,4 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante

una noche. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h cuando la CLEM mostró el producto deseado. La reacción se interrumpió con HCl 1 N. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. La purificación sobre gel de sílice usando EtOAc y hexanos permitió el aislamiento de 7-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-4,5-dihidronafto[2,1-b]tiofeno-2-carboxilato de etilo (120 mg, 0,302 mmol, rendimiento del 34 %);

5 rendimiento de 2 etapas. CLEM (M+H): 398,2; Tiempo de retención de CL: 1,01 min (HPLC analítica Método A); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,04 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17-7,06 (m, 2H), 5,44 (s a, 1H), 4,44-4,35 (m, 3H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,17-3,06 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 4H), 2,38 (dd, J = 13,3; 7,4 Hz, 1H), 2,26-2,10 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

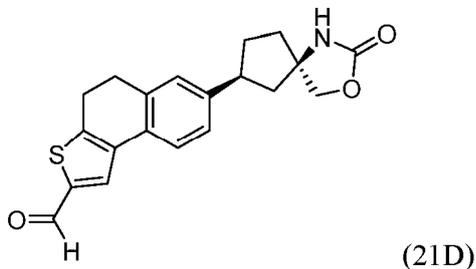
10 Intermedio 21C: (5R,7S)-7-(2-(hidroximetil)-4,5-dihidronafto[2,1-b]tiofen-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona



15 A una solución de 7-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-4,5-dihidronafto[2,1-b]tiofeno-2-carboxilato de etilo (120 mg, 0,3 mmol) en THF (3 ml) se le añadió LiBH₄ (2 M, 755 µl, 1,509 mmol). Después de que cesara el desprendimiento de gas, el tubo se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 h cuando la CLEM mostró aproximadamente una conversión del 90 %. La reacción se interrumpió con HCl 1 N. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar (5R,7S)-7-(2-(hidroximetil)-4,5-

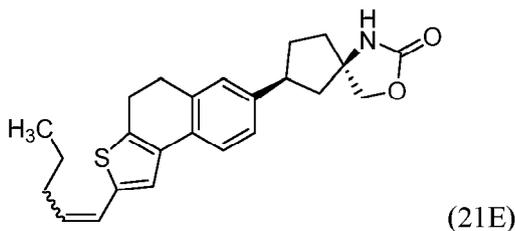
20 dihidronafto[2,1-b]tiofen-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona (100 mg, 0,28 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H-H₂O): 338,1; Tiempo de retención de CL: 0,82 min (Método A de HPLC analítica).

25 Intermedio 21D: 7-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-4,5-dihidronafto[2,1-b]tiofeno-2-carbaldehído



30 A una solución de (5R,7S)-7-(2-(hidroximetil)-4,5-dihidronafto[2,1-b]tiofen-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona (36 mg, 0,1 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron secuencialmente base de Hunig (87 µl, 0,5 mmol), DMSO (71 µl, 1 mmol) y SO₃-piridina (64 mg, 0,4 mmol) a 0 °C. La reacción fue seguida por CLEM y se detuvo en una proporción 1:1 de material de partida: producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con agua seguido de HCl 1 N. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. CLEM (M+H): 354,0; Tiempo de retención de CL: 0,89 min (Método A de HPLC analítica).

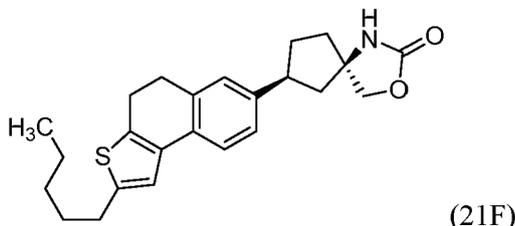
35 Intermedio 21E: (5R,7S)-7-(2-(pent-1-en-1-il)-4,5-dihidronafto[2,1-b]tiofen-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona



40 A una solución de bromo(butil)trifenilfosforano (60 mg, 0,15 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LiHMDS (1 M, 0,15 ml, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 30 min y se volvió de color amarillo. A esta solución se le añadió 7-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-4,5-dihidronafto[2,1-b]tiofeno-2-carbaldehído en bruto (35 mg, 0,1 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La CLEM

mostró la aparición del producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó una vez con HCl 1 N. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El aceite correspondiente se purificó por ISCO (gradiente de hexano al 100 % a EtOAc al 100 %) para proporcionar (5R,7S)-7-(2-(pent-1-en-1-il)-4,5-dihidronafto[2,1-b]tiofen-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona (3 mg, 7,62 μmol , rendimiento del 8 % en 2 etapas). CLEM (M+H): 394,2; Tiempo de retención de CL: 1,21 min (Método A de HPLC analítica).

Intermedio 21F: (5R,7S)-7-(2-pentil-4,5-dihidronafto[2,1-b]tiofen-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona



10 A una solución de (5R,7S)-7-(2-(pent-1-en-1-il)-4,5-dihidronafto[2,1-b]tiofen-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona (3 mg, 7,6 μmol) en EtOH (0,5 ml) se le añadió Pd-C (1 mg, 7,6 μmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso al vacío y se volvió a llenar con hidrógeno. La reacción se agitó durante 1 h cuando la CLEM mostró la conversión completa. La mezcla se filtró sobre Celite eluyendo con EtOAc. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar (5R,7S)-7-(2-pentil-4,5-dihidronafto[2,1-b]tiofen-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona (2,2 mg, 5,6 μmol , rendimiento del 73 %) en forma de un aceite.

Ejemplo 21:

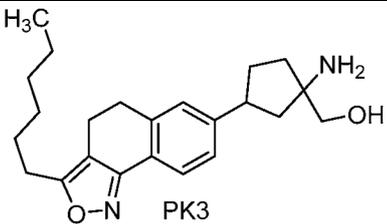
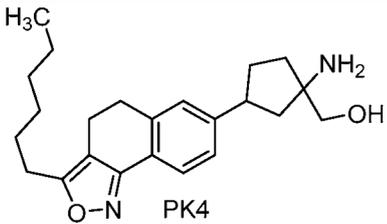
20 A una solución de (5R,7S)-7-(2-pentil-4,5-dihidronafto[2,1-b]tiofen-7-il)-3-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-2-ona (2,2 mg, 5,6 μmol) en dioxano (0,4 ml) se le añadió NaOH (1 M, 0,11 ml, 0,11 mmol). La solución se agitó durante 2 h a 100 °C cuando la CLEM mostró la conversión completa. La mezcla resultante se concentró, se solubilizó en MeOH y se inyectó en HPLC usando la condición B para proporcionar ((1R,3S)-1-amino-3-(2-pentil-4,5-dihidronafto[2,1-b]tiofen-7-il)ciclopentil)metanol, TFA (1,5 mg, 3,01 μmol , rendimiento del 54 %). CLEM (M+H): 370,1; Tiempo de retención de CL: 1,01 min (HPLC analítica Método A); RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,44-7,36 (m, 1H), 7,21-7,10 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 3,73-3,57 (m, 2H), 3,16 (td, $J = 3,4, 1,9$ Hz, 1H), 3,03-2,95 (m, 2H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,82 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 3H), 1,84-1,62 (m, 3H), 1,51-1,32 (m, 4H), 1,02-0,87 (m, 3H).

30 Los ejemplos en la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en WO 2011/059784, Ejemplo 121.

Tabla 5

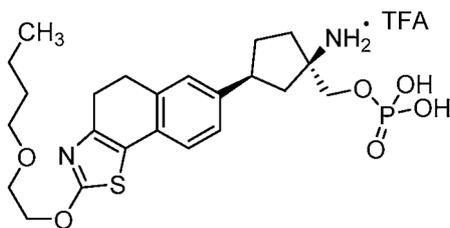
N.º de Ej.	Estructura	EM observada (M ⁺)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
22	<p style="text-align: center;">PK1</p>	369,2	2,57	C
23	<p style="text-align: center;">PK2</p>	369,2	2,57	C

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	EM observada (M+1)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
24		369,2	2,57	C
25		369,2	2,57	C

Ejemplo 26

5 dihidrogenofosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(2-butoxiethoxy)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metilo, sal del ácido trifluoroacético

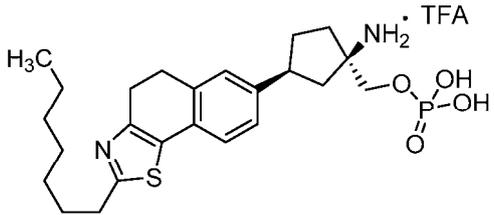


(26)

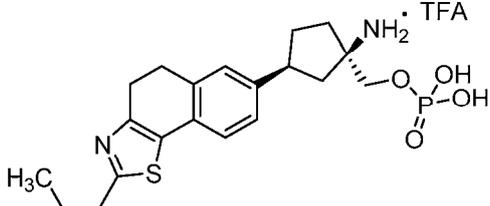
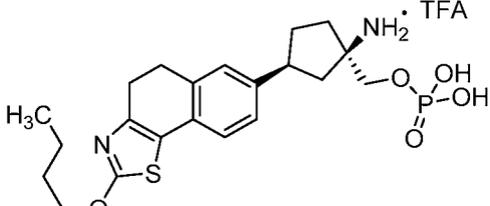
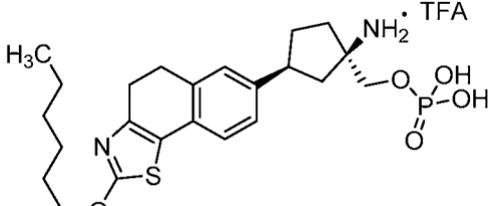
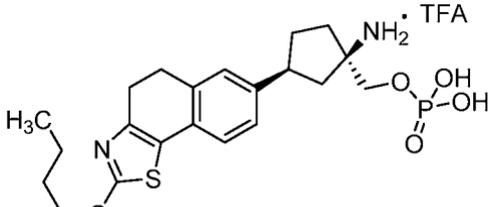
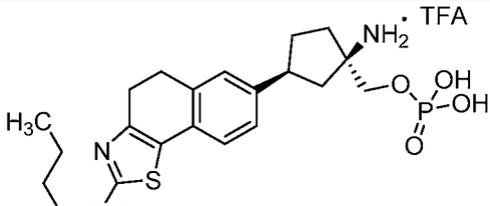
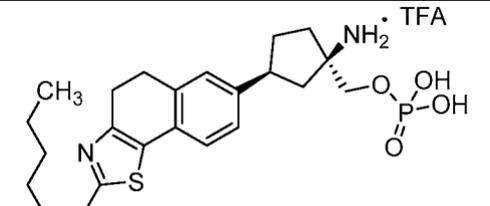
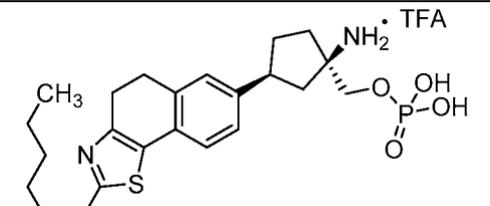
10 A una solución de ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(2-butoxiethoxy)-4,5-dihidronafto [2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol (4 mg, 9,6 µmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se le añadió cloruro de pirofosforilo (0,013 ml, 0,096 mmol) a 0 °C. Después de 5 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1,5 h. La CLEM mostró la conversión completa. La reacción se interrumpió mediante la adición de 0,2 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y después se inyectó en HPLC usando la condición B para proporcionar dihidrogenofosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(2-butoxiethoxy)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metilo, TFA (1,2 mg, 1,9 µmol, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H): 497,2; Tiempo de retención de CL: 0,82 min (Método A de HPLC analítica).

20 Los ejemplos en la Tabla 6 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 27, mediante acoplamiento con el intermedio aminoalcohol apropiado.

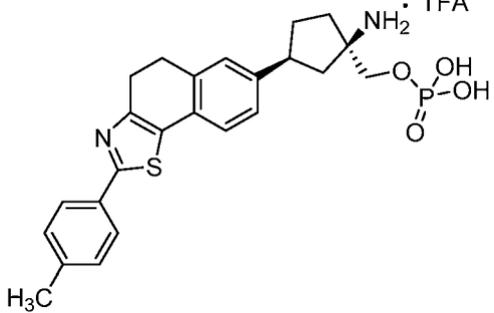
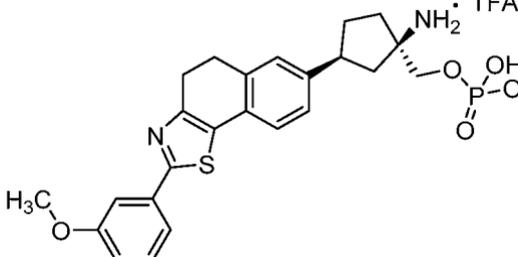
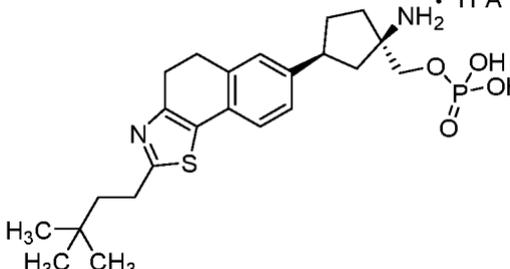
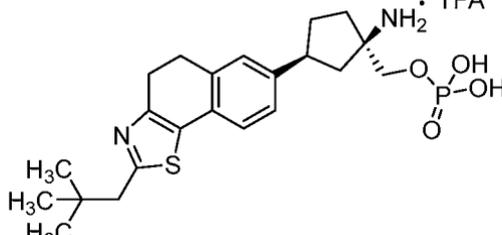
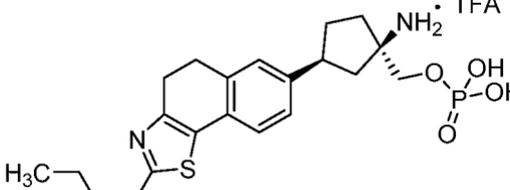
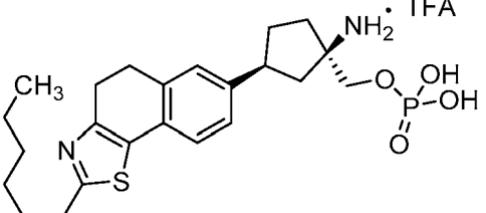
Tabla 6

N.º de Ej.	Estructura	EM observada (M+1)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
27		479,2	0,82	A

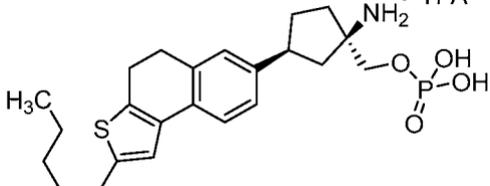
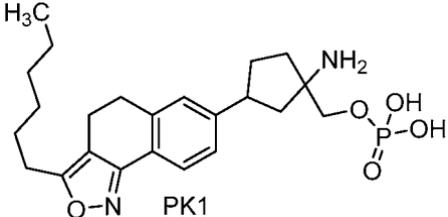
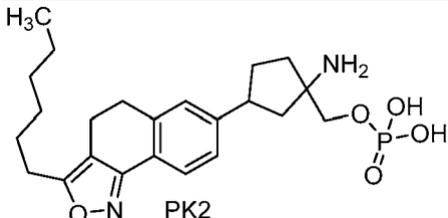
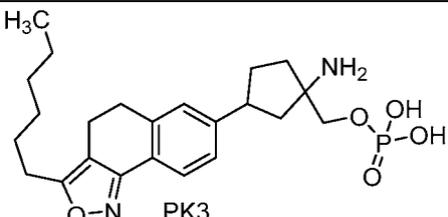
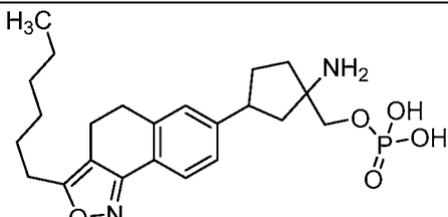
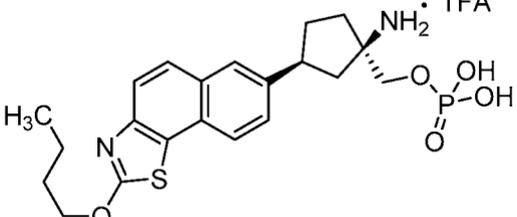
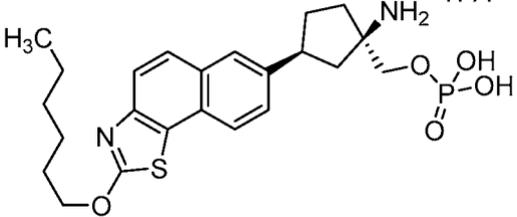
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	EM observada (M+1)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
28		423,2	0,67	A
29		453,2	0,72	A
30		481,2	0,91	A
31		469,2	0,83	A
32		452,1	0,57	A
33		483,2	0,88	A
34		467,2	0,85	A

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	EM observada (M+1)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
35		471,1	0,82	A
36		487,2	0,77	A
37		465,2	0,81	A
38		451,3	0,74	A
39		437,2	0,73	A
40		465,3	0,82	A

(continuación)

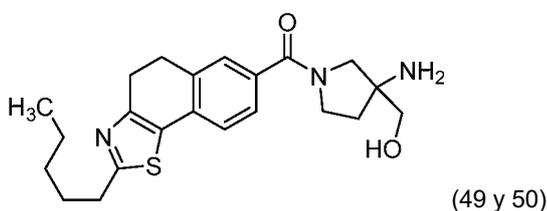
N.º de Ej.	Estructura	EM observada (M+1)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
41		450,4	0,95	A
42		449,3	2,63	C
43		449,3	2,63	C
44		449,3	2,63	C
45		449,3	2,63	C
46		452,3	0,84	A
47		479,3	0,90	A

(continuación)

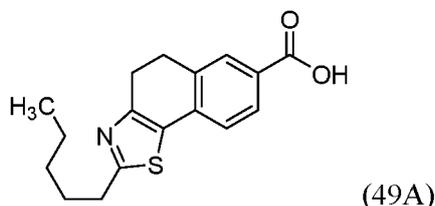
N.º de Ej.	Estructura	EM observada (M+1)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
48		467,3	0,86	A

Ejemplos 49 Y 50

5 (3-amino-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(2-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)metanona



10 Preparación 49A: ácido 2-pentil-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-carboxílico



15 Se disolvió 7-yodo-2-pentil-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol (Sol. Int. PCT (2011), WO 2011059784 A1 2011051) (100 mg, 0,261 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml). La solución se enfrió a aproximadamente -20 °C (etilenglicol/el baño de hielo seco fue a -30 °C). Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (0,248 ml, 0,496 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de que se burbujeara gas CO₂ a través de la solución de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el cual el análisis CL-EM indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió la reacción con HCl 1 N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó. El residuo resultante se soncó en 4 ml de acetonitrilo, dando como resultado la formación de la Preparación 49A en forma de un sólido de color blanco (48 mg, rendimiento del 59 %). Tiempo de ret. de HPLC = 3,93 min (condición K); CL/EM M⁺¹ = 302,1.

Ejemplos 49 y 50:

25 A un matraz de reacción se le añadieron ácido 2-pentil-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-carboxílico (46 mg, 0,153 mmol), (3-aminopirrolidin-3-il)metanol, 2 HCl (31,7 mg, 0,168 mmol), acetato de etilo (2 ml) y DMF (0,500 ml). La mezcla se soncó durante 10 min antes de añadirse gota a gota anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (50 % en acetato de etilo) (0,109 ml, 0,183 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min antes de añadirse DIPEA (0,107 ml, 0,610 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el cual la CL-EM mostró la conversión completa. La reacción se interrumpió (3 ml de HCl 1 N). La mezcla se agitó durante 40 minutos. El material resultante se purificó en HPLC de fase inversa para proporcionar 55 mg de producto racémico. El material racémico se separó por separación quiral.

35 Condiciones cromatográficas preparativas: Instrumento: columna Berger SFC MGII: Chiral AS-H 25 X 3 cm ID, 5 µm; Caudal: 85,0 ml/min; Fase móvil: 75/25 CO₂/MeOH p/DEA al 0,1 %; Longitud de onda del detector: 220 nm; Muestra prep. e inj. volumen: 3000 µl de 55 mg disueltos en 15 ml 2:1 de MeOH:ACN. Condiciones cromatográficas analíticas: Instrumento: Berger analytical SFC (LVL-L4021 Lab); Columna: Chiral AS-H 250 X 4,6 mm ID, 5 µm; Caudal: 2,0 ml/min; Fase móvil: 75/25 CO₂/MeOH p/DEA al 0,1 %.

Ejemplo 49: PK1 (13 mg): Tiempo de ret. de HPLC: 0,77 min (condición G), CL/EM $M^{+1} = 400$. RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,49-7,36 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 3,88-3,68 (m, 2H), 3,66-3,44 (m, 3H), 3,17-3,07 (m, 2H), 3,05-2,94 (m, 4H), 1,95-1,72 (m, 4H), 1,48-1,36 (m, 5H), 1,00-0,88 (m, 3H).

5 Ejemplo 50: PK2 (11 mg): Tiempo de ret. de HPLC: 0,77 min (condición G), CL/EM $M^{+1} = 400,1$. RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,51-7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 3,87 - 3,71 (m, 2H), 3,71-3,52 (m, 3H), 3,17-3,07 (m, 2H), 3,07-2,96 (m, 4H), 2,04 (s a, 1H), 1,91-1,72 (m, 3H), 1,50-1,29 (m, 5H), 1,03-0,88 (m, 3H).

10 ENSAYOS BIOLÓGICOS

Los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IV), y las sales de los mismos en los que R_2 es -OH, se acoplan sus dianas biológicas (por ejemplo, S1P1) después de la bioactivación mediante la fosforilación del alcohol, para proporcionar un compuesto de éster fosfato activo de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IV), o sales del mismo, en las que R_2 es -OP(O)(OH) $_2$. La caracterización *in vitro* de la actividad biológica de los ejemplos se realizó en muestras preparadas sintéticamente de los compuestos fosforilados.

Ensayos de unión de [^{35}S] GTPyS al receptor: (S1P1 GTPyS/S1P3 GTPyS)

20 Los compuestos se cargaron en una placa de fondo en V de 384 Falcon (0,5 μ l/pocillo en una dilución de factor 3 de 11 puntos). Se añadieron membranas preparadas a partir de células S1Pi/CHO o células EDG3-Ga15-bla HEK293T (EDG3 equivalente a S1P3) a la placa del compuesto (40 μ l/pocillo, proteína final 3 μ g/pocillo) con MULTIDROP®. Se diluyó [^{35}S] GTP (1250 Ci/mmol, Perkin Elmer) en tampón de ensayo: HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl 10 mM $_2$, NaCl 150 mM, EGTA 1 mM (ácido etilenglicol tetraacético), DTT 1 mM (ditiotreitól), GDP 10 μ M, BSA sin ácidos grasos al 0,1 % y saponina 10 μ g/ml a 0,4 nM. Se añadieron 40 μ l de [^{35}S] GTP a la placa de compuestos con una concentración final de 0,2 nM. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 45 min. Al final de la incubación, todas las mezclas en la placa de compuestos se transfirieron a placas de filtro FB de 384 pocillos Millipore mediante el manipulador de líquidos VELOCITY 1 1@ Vprep. La placa de filtro se lavó con agua 4 veces utilizando el lavador múltiple de placas Embla y se secó a 60 °C durante 45 min. Se añadió líquido de centelleo MicroScint 20 (30 μ l) a cada pocillo para contar en el Packard TOPCOUNT®. La CE_{50} se define como la concentración de agonista que corresponde al 50 % de la $Y_{m\acute{a}x}$ (respuesta máxima) obtenida para cada compuesto individual analizado.

35 Un valor menor para el valor de la CE_{50} de GTPyS S1 P1 indicaba una mayor actividad para el compuesto en el ensayo de unión de S1 P1 a GTPyS. Un valor mayor para el valor de la CE_{50} de GTPyS S1 P3 indicaba una menor actividad en el ensayo de unión de S1 P3 a GTPyS (Tabla A).

Tabla A

N.º de exp.	S1P1 GTPgS (CE_{50} , nM)	S1P1 GTPgS ($Y_{m\acute{a}x}$)	S1P3 GTPgS (CE_{50} , nM)
26	1	107 %	190
27	10	98 %	>3000
28	19	79 %	>3000
29	30	58 %	>3000
30	12	102 %	>3000
31	20	58 %	>3000
32	133	49 %	>3000

Ensayo de reducción de linfocitos sanguíneos (RLS) en roedores:

40 Se administró a ratas Lewis una dosis por vía oral de solo vehículo (polietilenglicol 300, "PEG300") o de compuestos de prueba. Los compuestos se dosificaron como una solución o suspensión en el vehículo, ajustada para reflejar la cantidad libre de artículo de prueba en el caso de que se utilicen formas de sal. Se extrajo sangre a las 24 horas y se determinaron los recuentos de linfocitos sanguíneos en un analizador hematológico ADVIA 120 (Siemens Healthcare Diagnostics). Los resultados se midieron como una reducción en el porcentaje de linfocitos circulantes en comparación con el grupo tratado con vehículo en el momento de la medición. Los resultados representan los resultados promedio de todos los animales dentro de cada grupo de tratamiento ($n = 2$). Los resultados del ensayo de reducción de linfocitos sanguíneos (RLS) en ratas descrito anteriormente se muestran en la Tabla B.

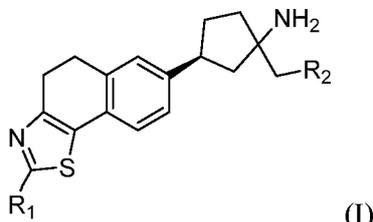
Tabla B

N.º de exp.	4 horas				24 horas			
	LS (x10 ³ /mm ³)	Red. de linf.	Patente (nM)	Fos. (nM)	LS (x10 ³ /mm ³)	Red. de linf.	Patente (nM)	Fos. (nM)
1	5,7	40 %	66	63	1,8	77 %	111	303
2	4,9	41 %	108	79	8,2	0 %	<19	<10
5	2,8	66 %	77	97	4,5	48 %	9	8
6	3,4	59 %	109	142	1,5	82 %	66	164
7	1,9	79 %	1	120	1,2	87 %	142	58
8	2,5	74 %	35	34	2,4	68 %	7	20
9	2,8	66 %	72	62	1,4	82 %	31	<5
10	1,7	82 %	9	15	4,1	48 %	1	2
11	2,3	72 %	87	43	2,1	76 %	16	10
12	2,8	67 %	81	71	1,8	80 %	29	26
13	2,5	73 %	65	33	1,4	83 %	78	249
14	2,6	69 %	15	10	2,1	75 %	8	8
15	1,7	80 %	31		1,8	80 %	17	
16	2,9	65 %	28	5	1,9	77 %	21	<5
17	5,8	37 %	33	569	8,4	0 %	0	192
18	5,9	30 %	113		6,4	27 %	18	
19	7,5	9 %	48	12	8,2	2 %	37	19
20	5,7	31 %	97	39	3,1	63 %	68	<5

- 5 Los compuestos de la presente invención poseen actividad como agonistas del receptor de SIP1, lo que conduce a la reducción de los linfocitos sanguíneos circulantes y, por tanto, puede utilizarse para tratar, prevenir o curar diversas afecciones relacionadas con el receptor de S1 P1. La sorprendente selectividad de los compuestos de la presente invención indica su uso potencial en el tratamiento, prevención o cura de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias tal como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales, lupus, psoriasis o enfermedades vasculares. Otros posibles usos de los compuestos de la presente invención incluyen minimizar o reducir el rechazo de órganos trasplantados.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5

o una sal del mismo, en donde:

- 10 R_1 es $-NR_a(CH_2)_3CH_3$, $-O(CH_2)_{3-5}CH_3$, $-S(CH_2)_{3-4}CH_3$ o $-OCH_2CH_2O(CH_2)_3CH_3$;
 R_2 es $-OH$ u $-OP(O)(OH)_2$; y
 R_a es H o $-CH_3$.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho compuesto se selecciona entre: ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(2-butoxiethoxy)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il) ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (7); ((1R,3S)-1-amino-3-(2-butoxi-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (8); ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(hexiloxi)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (9); ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(butiltio)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (10); ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(pentiltio)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (11); ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(pentiloxi)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (12); ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(butilamino)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (17); ((1R,3S)-1-amino-3-(2-(butil(metil)amino)-4,5-dihidronafto[2,1-d]tiazol-7-il)ciclopentil)metanol, sal del ácido trifluoroacético (18).

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.

5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria o de una enfermedad inflamatoria crónica.

6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dichas enfermedad autoinmunitaria o enfermedad inflamatoria crónica se seleccionan de lupus, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide.