

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 564**

51 Int. Cl.:

C07D 209/14	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
C07D 209/44	(2006.01)	A61P 25/08	(2006.01)
C07D 215/06	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
C07D 217/14	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		
A61K 31/40	(2006.01)		
A61K 31/44	(2006.01)		
A61K 31/47	(2006.01)		
A61K 31/495	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06023149 .5**
- 96 Fecha de presentación: **25.05.1999**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1757584**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54

Título: **AMIDAS HETEROCÍCLICAS SUSTITUIDAS, SU PRODUCCIÓN Y SU USO.**

30

Prioridad:
25.05.1998 DE 19823245

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.02.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.02.2012

73

Titular/es:
**ABBOTT GMBH & CO. KG
MAX-PLANCK-RING 2
65205 WIESBADEN, DE**

72

Inventor/es:
**Lubisch, Wilfried;
Möller, Achim;
Treiber, Hans-Jörg y
Knopp, Monika**

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 373 564 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

Amidas heterocíclicas sustituidas, su producción y su uso

5 La presente invención se refiere a amidas novedosas, que representan inhibidores de enzimas, especialmente cisteína proteasas, tales como calpaína (= cisteína proteasas dependientes de calcio) y sus isoenzimas y catepsinas, por ejemplo B y L.

10 Las calpaínas representan enzimas proteolíticas intracelulares del grupo de las denominadas cisteína proteasas y se encuentran en muchas células. Las calpaínas se activan mediante la concentración aumentada de calcio, diferenciándose entre calpaína I o μ -calpaína, que se activa mediante concentraciones μ -molares de iones calcio, y calpaína II o m-calpaína, que se activa mediante concentraciones m-molares de iones calcio (P. Johnson, *Int. J. Biochem.* 1990, 22(8), 811-22). Hoy en día se postulan aún isoenzimas de calpaína adicionales (K. Suzuki et al., *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1995, 376(9), 523-9).

15 Se cree, que las calpaínas desempeñan un papel importante en diversos procesos fisiológicos. A éstos pertenecen los desdoblamiento de proteínas reguladoras tales como la proteína cinasa C, proteínas del citoesqueleto tales como MAP 2 y espectrina, proteínas musculares, la degradación de proteínas en la artritis reumatoide, proteínas en la activación de plaquetas, el metabolismo de neuropéptidos, proteínas en la mitosis y otras, que se exponen en M. J. Barrett et al., *Life Sci.* 1991., 48, 1659-69 y K. K. Wang et al., *Trends in Pharmacol. Sci.*, 1994, 15, 412-9.

20 En diversos procesos patofisiológicos se midieron niveles aumentados de calpaína, por ejemplo: isquemias cardíacas (por ejemplo infarto cardíaco), de los riñones o del sistema nervioso central (por ejemplo ictus), inflamaciones, distrofias musculares, cataratas de los ojos, lesiones del sistema nervioso central (por ejemplo traumatismos), enfermedad de Alzheimer, etc. (véase K. K. Wang, anteriormente). Se cree que existe una relación de estas enfermedades con niveles aumentados y duraderos de calcio intracelular. Mediante esto se sobreactivan procesos que dependen del calcio y dejan de estar sujetos a la regulación fisiológica. De manera correspondiente una sobreactivación de calpaínas puede desencadenar también procesos patofisiológicos.

25 Por tanto se ha postulado, que los inhibidores de las enzimas de tipo calpaína pueden ser útiles para el tratamiento de estas enfermedades. Diferentes investigaciones confirman esto. De este modo Seung-Chyul Hong et al., *Stroke* 1994, 25(3), 663-9 y R. T. Bartus et al., *Neurological Res.* 1995, 17, 249-58 han mostrado una acción neuroprotectora de los inhibidores de la calpaína en isquemias o alteraciones neurodegenerativas agudas, tal como aparecen tras un ictus apoplético. Igualmente tras traumatismos encefálicos experimentales los inhibidores de la calpaína mejoraron la recuperación de las alteraciones neuromotoras y deficiencias en la función de la memoria que aparecen (K. E. Saatman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 3428-3433). C. L. Edelstein et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 7662-6, encontró una acción protectora de los inhibidores de la calpaína sobre riñones dañados por hipoxia. Yoshida, Ken Ischi et al., *Jap. Circ. J.* 1995, 59(1), 40-8, pudieron demostrar efectos favorables de los inhibidores de la calpaína tras daños cardíacos, que se produjeron por isquemia o reperfusión. Dado que los inhibidores de la calpaína inhiben la liberación de la proteína β -AP4, se propuso una aplicación potencial como agente terapéutico de la enfermedad de Alzheimer (J. Higaki et al., *Neuron*, 1995, 14, 651-59). La liberación de interleucina-1 α se inhibe igualmente mediante los inhibidores de la calpaína (N. Watanabe et al., *Cytokine* 1994, 6(6), 597-601). Además se encontró, que los inhibidores de la calpaína muestran efectos citotóxicos en las células tumorales (E. Shiba et al. 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25.-28 Sept., *Int. J. Oncol.* 5(Supl.), 1994, 381).

40 Otras aplicaciones posibles de los inhibidores de la calpaína se exponen en K. K.Wang, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 1994, 15, 412-8.

45 Ya se han descrito los inhibidores de la calpaína en la bibliografía. Sin embargo éstos son en su mayor parte inhibidores o bien irreversibles o peptídicos, inhibidores irreversibles son por regla general sustancias alquilantes y tienen la desventaja, de que reaccionan de manera no selectiva en el organismo o son inestables. De este modo estos inhibidores muestran con frecuencia efectos secundarios indeseados, tales como toxicidad, y están limitados según esto en su aplicación o no son útiles. Para los inhibidores irreversibles pueden contarse por ejemplo los epóxidos E 64 (E. B. McGowan et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989, 158, 432-5), α -halogenocetonas (H. Angliker et al., *J. Med. Chem.* 1992, 35, 216-20) o disulfuros (R. Matsueda et al., *Chem. Lett.* 1990, 191-194).

50 Muchos inhibidores reversibles conocidos de las cisteína proteasas tales como calpaína representan aldehídos peptídicos, especialmente aldehídos dipeptídicos y tripeptídicos tales como por ejemplo Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S. Mehdi, *Tends in Biol. Sci.* 1991, 16, 150-3). En condiciones fisiológicas los aldehídos peptídicos tienen la desventaja, de que con frecuencia son inestables debido a la gran reactividad, que pueden metabolizarse rápidamente y que tienden a reacciones no específicas, que pueden ser el origen de efectos tóxicos (J. A. Fehrentz y B. Castro, *Synthesis* 1983, 676-78).

En los documentos JP 08183771 (CA 1996, 605307) y EP 520336 se han descrito aldehídos, que se derivan de amidas del ácido piperidin-4-ilcarboxílico y amidas del ácido 1-carbonil-piperidin-4-ilcarboxílico como inhibidores de la calpaína. Sin embargo no se han descrito hasta el momento los aldehídos reivindicados en este caso, que se derivan de amidas sustituidas de heteroatómicas de estructura I general.

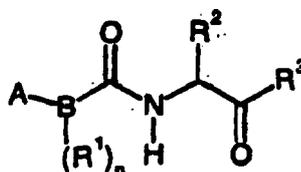
5 Los derivados de cetonas peptídicos son también inhibidores de cisteína proteasas, especialmente calpaínas. Así se conocen por ejemplo en el caso de las serina proteasas derivados de cetonas como inhibidores, activándose el grupo cetona por un grupo atrayente de electrones tal como CF₃. En el caso de las cisteína proteasas los derivados con cetonas activadas con CF₃ u otros grupos similares son menos o nada eficaces (M. R. Angelastro et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 11-13). Sorprendentemente, sólo han podido encontrarse en el caso de la calpaína, hasta el momento, derivados de cetona, en los que por un lado grupos salientes en posición α producen una inhibición irreversible y por otro lado un derivado del ácido carboxílico activa el grupo cetona, como inhibidores eficaces (véase M. R. Angelastro et al., véase anteriormente; documentos WO92/11850; WO92,12140; WO94/00095 y WO95/00535). Sin embargo hasta el momento se han descrito como eficaces de estas cetoamidas y cetoésteres sólo derivados peptídicos (Zhaozhao Li et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 3472-80; S. L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-29 y véase anteriormente M. R. Angelastro et al.).

Ya se conocen cetobenzamidas en la bibliografía. De este modo se ha descrito el cetoéster PhCO-Abu-COOCH₂CH₃ en los documentos WO 91/09801, WO 94/00095 y 92/11850. El derivado de fenilo análogo Ph-CONH-CH(CH₂Ph)-COCOCOOCH₃ se encontró en M. R. Angelastro et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 11-13 sin embargo, sólo como inhibidor débil de la calpaína. Este derivado se describe también en J. P. Burkhardt, Tetrahedron Lett., 1988, 3433-36. Sin embargo no se ha estudiado nunca el significado de las benzamidas sustituidas.

En una serie de tratamientos tales como para el derrame cerebral se aplican los principios activos por vía intravenosa por ejemplo como solución de infusión. Para ello es necesario disponer de sustancias, en este caso inhibidores de la calpaína, que presentan una solubilidad en agua suficiente, de modo que puede producirse una solución de infusión. Sin embargo, muchos de los inhibidores de la calpaína tienen la desventaja, de que muestran sólo una solubilidad en agua reducida o nula y por consiguiente no pueden tenerse en cuenta para una aplicación intravenosa. Los principios activos de este tipo pueden aplicarse sólo con excipientes, que proporcionan la solubilidad (véase R. T. Bartus et al. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1934, 14, 537-544). Estos excipientes, por ejemplo polietilenglicol, tienen sin embargo con frecuencia efectos accesorios o son incluso inaceptables. Un inhibidor de la calpaína no peptídico, o sea que es soluble en agua sin excipientes, tendría por consiguiente una gran ventaja. No se ha descrito hasta el momento un inhibidor de este tipo y sería por consiguiente nuevo.

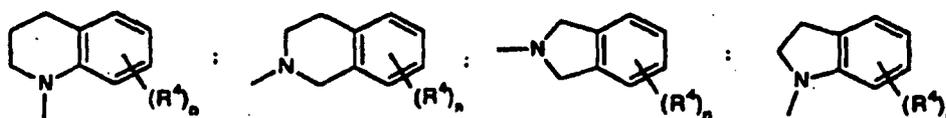
En la presente invención se han descrito derivados de cetoamida, ésteres del ácido cetocarboxílico y aldehídos no peptídicos. Estos compuestos son nuevos y muestran sorprendentemente la posibilidad de, mediante la inserción de fragmentos estructurales rígidos, obtener inhibidores no peptídicos potentes de cisteína proteasas, tales como por ejemplo calpaína. Además en el caso de los presentes compuestos de fórmula I general, que portan todos al menos un resto amino alifático, son posibles enlaces salinos con ácido. Un gran número de estas sustancias pueden presentar como solución al 0,5% solubilidad a pH = 4-5 y por consiguiente mostrar el perfil deseado para una aplicación intravenosa, tal como es necesaria por ejemplo en el caso del tratamiento del derrame cerebral.

Son objeto de la presente invención amidas de fórmula (I) general



40 y sus formas tautómeras y posibles formas enantiómeras y diastereómeras, así como posibles sales fisiológicamente aceptables, teniendo las variables el siguiente significado:

A significa ciclos condensados tales como



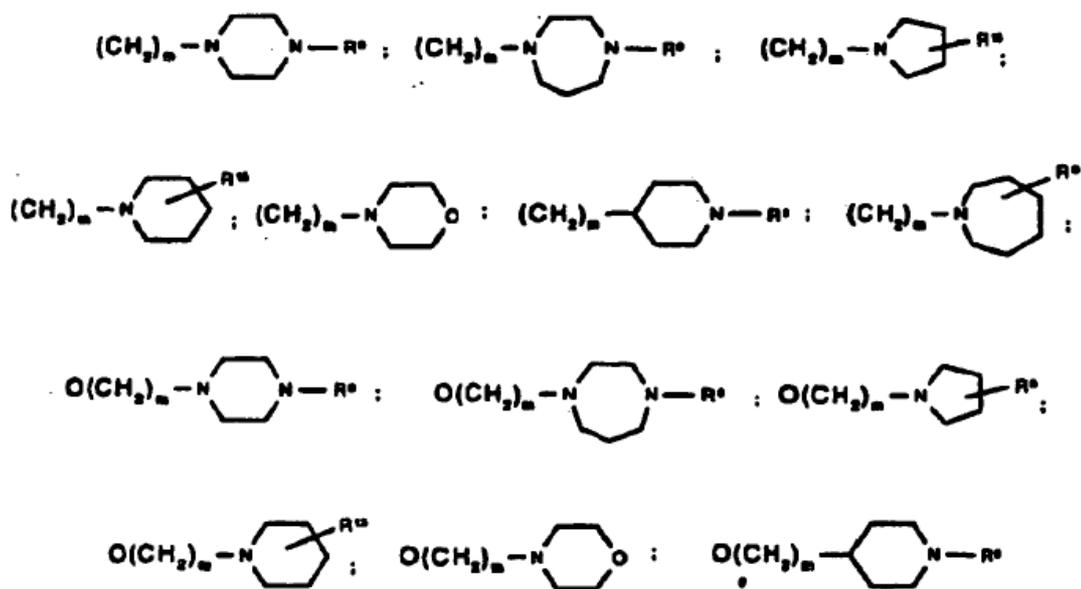
B significa fenilo y

R¹ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, ramificado o no ramificado, O-alquilo C₁-C₆, ramificado o no ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquil C₁-C₆-fenilo, alqueno C₂-C₆-fenilo, alquino C₂-C₆-fenilo, OH, Cl, F, Br, I, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-alquilo C₁-C₄, NHCO-alquilo C₁-C₄, NHCO-fenilo, CONHR¹¹, NHSO₂-alquilo C₁-C₄, NHSO₂-fenilo, SO₂-alquilo C₁-C₄ y SO₂-fenilo y

5 R² alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, que puede portar además un anillo fenilo, ciclohexilo, piridilo, tienilo, indolilo o naftilo, que a su vez está sustituido como máximo con dos restos R¹, y

R³ significa CO-Z, en el que Z significa NR⁶R⁷ y

R⁴ significa hidrógeno o (CH₂)_mNR⁸R⁹, O(CH₂)_mNR⁸R⁹ o

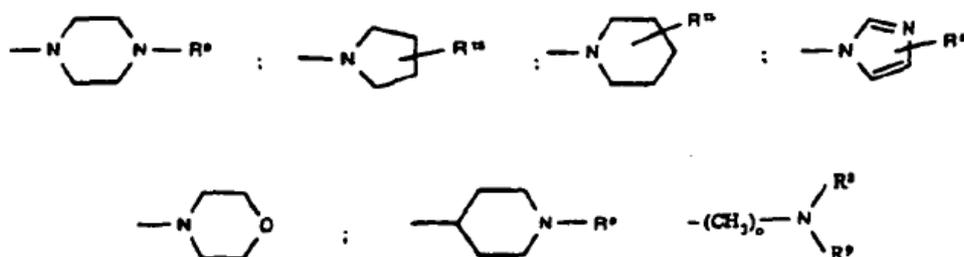


10 y

R⁵ significa alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, y que puede estar sustituido con un anillo fenilo, que a su vez puede estar además sustituido con uno o dos restos R¹⁰, y

R⁶ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, ramificado y no ramificado, y

15 R⁷ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, que puede estar además sustituido con un anillo fenilo o piridina, que puede portar además un resto R¹⁰, o con



y

R⁸ significa alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, y que puede estar sustituido con un anillo fenilo, que a su vez puede estar además sustituido con uno o dos restos R¹⁰, y

20 R⁹ significa alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, y que puede estar sustituido con un anillo fenilo, que a su vez puede estar además sustituido con uno o dos restos R¹⁰, y

R¹⁰ puede significar hidrógeno, alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado, -O-alquilo C₁-C₄, OH, Cl, F, Br, I, CF₃, NO₂, NH₂, CN, CONH₂, COOH, COO-alquilo C₁-C₄, -NHCO-alquilo C₁-C₄, -NHCO-fenilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₄, -NHSO₂-fenilo, -SO₂-alquilo C₁-C₄ y -SO₂-fenilo y

R¹¹ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, ramificado o no ramificado,

5 R¹⁵ hidrógeno o el significado de R⁸,

m significa un número 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y

n significa un número 0, 1 o 2 y

o significa un número 0, 1, 2, 3 o 4.

10 Los compuestos de fórmula I pueden utilizarse como racematos, como compuestos enantioméricos puros o como diastereómeros. Si se desean compuestos enantioméricos puros, éstos pueden obtenerse por ejemplo mediante la realización de una separación de racematos clásica con un ácido o una base ópticamente activa adecuada con los compuestos de fórmula I o sus productos intermedios. Por otro lado, los compuestos enantioméricos pueden producirse igualmente mediante la utilización de compuestos que pueden adquirirse comercialmente, por ejemplo aminoácidos ópticamente activos tales como fenilalanina, triptófano y tirosina.

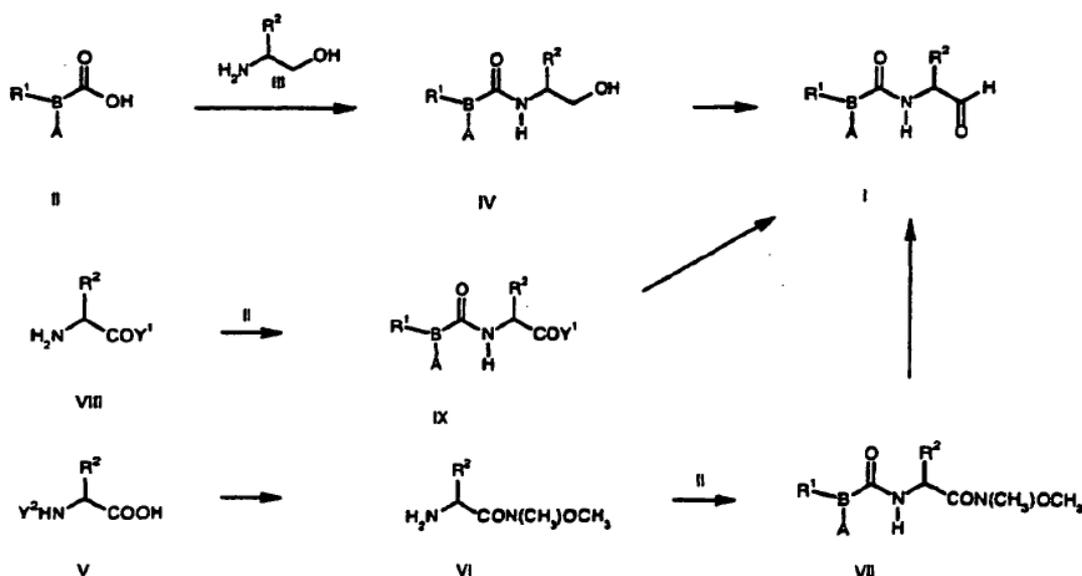
15 Son objeto de la invención también compuestos mesómeros o tautómeros con respecto a los compuestos de fórmula I, por ejemplo aquellos en los que el grupo aldehído o cetona de fórmula I se encuentra como tautómero enol.

Otro objeto de la invención son las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos I, que pueden obtenerse mediante la reacción de los compuestos I con una base o un ácido adecuado. Bases y ácidos adecuados se enumeran por ejemplo en Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, volumen 10, págs. 224-285. A éstos pertenecen por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido maleico, ácido fumárico, etc. o hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de potasio.

La producción de las amidas I según la invención puede tener lugar de diferentes modos, que se dibujaron en el esquema 1 de síntesis.

25 Esquema 1 de síntesis

Esquema 1 de síntesis



Los ácidos II carboxílicos se unen con aminoalcoholes III adecuados para dar las amidas IV correspondientes. A este respecto se utilizan métodos de acoplamiento de péptidos habituales, que se exponen o bien en C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, páginas 972 y siguientes o bien en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4ª edición, E5, capítulo V. Preferiblemente se trabaja con derivados de ácido

30

“activados” de II, transformándose el grupo ácido COOH en un grupo COL. L representa un grupo saliente tal como por ejemplo Cl, imidazol y N-hidroxibenzotriazol. Este ácido activado se hace reaccionar a continuación con aminas para dar las aminas IV. La reacción tiene lugar en medios de solución inertes, libres de agua tales como cloruro de metileno, tetrahidrofurano y dimetilformamida a temperaturas de desde -20 hasta +25°C.

5 Estos derivados IV de alcohol pueden oxidarse para dar los derivados I de aldehído según la invención. Para ello pueden utilizarse diferentes reacciones de oxidación habituales (véase C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, págs. 604 y siguientes) tales como por ejemplo oxidaciones de Swern y análogas de Swern (T. T. Tidwell, Synthesis 1990, 857-70), hipocloruro de sodio/TEMPO (S. L. Harbenson et al., véase anteriormente) o Dess-Martin (J. Org. Chem. 1983, 48,4155). Preferiblemente se trabaja en este caso en disolventes apróticos inertes tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano o cloruro de metileno con agentes oxidantes tales como DMSO/py x SO₃ o DMSO/cloruro de oxalilo a temperaturas de desde -50 hasta +25°C, según el método (véase la bibliografía anterior).

15 Alternativamente puede hacerse reaccionar el ácido II carboxílico con derivados IV del ácido aminohidroxámico para dar benzamidas VII. A este respecto se maneja la misma ejecución de reacción que en el caso de la representación de IV. Los derivados VI hidroxámicos pueden obtenerse a partir de los aminoácidos V protegidos mediante la reacción de una hidroxilamina. A este respecto se utiliza también aquí un procedimiento de producción de amidas ya descrito. La separación del grupo Y² protector, por ejemplo Boc, tiene lugar habitualmente, por ejemplo con ácido trifluoroacético. Los ácidos VII amidohidroxámicos obtenidos de este modo pueden transformarse mediante reducción en los aldehídos I según la invención. A este respecto se utiliza por ejemplo hidruro de aluminio y litio como medio reductor a temperaturas de desde -60 hasta 0°C en disolventes inertes tales como tetrahidrofurano o éter.

25 De manera análoga a los últimos procedimientos pueden producirse también ácidos carboxílicos o derivados de ácido, tales como ésteres IX (Y¹ = OR', SR'), que también pueden transformarse mediante reducción en los aldehídos I según la invención. Estos procedimientos se enumeran en R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, páginas 619-26.

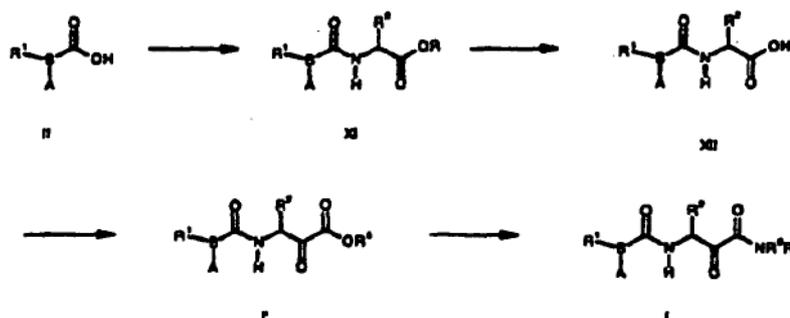
La producción de amidas I heterocíclicas sustituidas según la invención, que portan un grupo cetoamida o cetoéster, puede tener lugar de diferentes maneras, que se dibujaron esquemáticamente en los esquemas 2 y 3 de síntesis.

30 Dado el caso se convierten los ésteres IIa de ácido carboxílico con ácidos o bases tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en medio acuoso o en mezclas de agua y disolventes orgánicos tales como alcoholes o tetrahidrofurano a temperatura ambiente o temperaturas elevadas, tales como 25-100°C, en los ácidos II.

Estos ácidos II se unen con un derivado de α-aminoácido, utilizando condiciones habituales, que se enumeran por ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4^a edición, E5, capítulo V, y C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, capítulo 9.

35 Por ejemplo, se transforman los ácidos II carboxílicos en los derivados IIb de ácido “activados” =Y-COL, representando L un grupo saliente tal como Cl, imidazol y N-hidroxibenzotriazol y posteriormente se transforma mediante la adición de un derivado de aminoácido H₂N-CH(R²)-COOR en el derivado XI. Esta reacción tiene lugar en disolventes inertes libres de agua tales como cloruro de metileno, tetrahidrofurano y dimetilformamida a temperaturas de desde -20 hasta +25°C.

Esquema 2 de síntesis



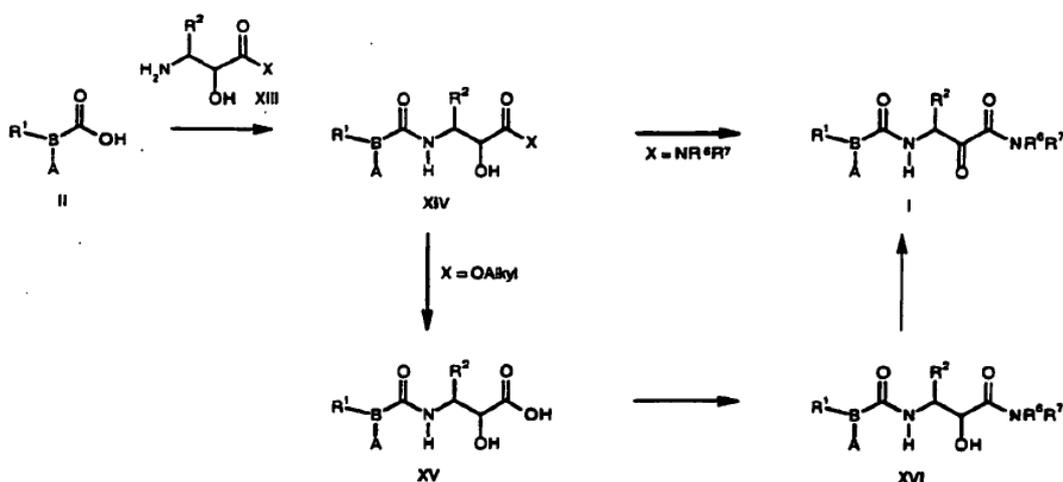
40 Los derivados XI, que por regla general representan ésteres, se transforman de manera análoga a la hidrólisis descrita anteriormente en los ácidos XII cetocarboxílicos. En una reacción análoga a la de Dakin-West se producen cetoésteres I', trabajándose según un método de ZhaoZhao Li et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 3472-80. A este

respecto se hace reaccionar un ácido carboxílico tal como XII a temperatura elevada (50-100°C) en disolventes, tales como por ejemplo tetrahidrofurano, con cloruro de monoéster del ácido oxálico y posteriormente se hace reaccionar el producto obtenido de este modo con bases tales como etanolato de sodio en etanol a temperaturas de 25-80°C para dar el cetoéster I' según la invención. Los cetoésteres I' pueden hidrolizarse, tal como se describió anteriormente, por ejemplo para dar los ácidos cetocarboxílicos según la invención.

La reacción para dar cetobenzoamidas I tiene lugar igualmente de manera análoga al método de ZhaoZhao Li et al. (véase anteriormente). El grupo cetona en I' se protege mediante la adición de 1,2-etanoditiol con catálisis con ácido de Lewis, tales como por ejemplo éterato del trifluoruro de boro, en disolventes inertes, tales como cloruro de metileno, a temperatura ambiente, produciéndose un ditiano. Estos derivados se hacen reaccionar con aminas en disolventes polares, tales como alcoholes, a temperaturas de 0-80°C, produciéndose las cetoamidas I ($R^3 = \text{CONR}^6\text{R}^7$).

Esquema 3 de síntesis

Esquema 3 de síntesis



Un método alternativo se representa en el esquema 3. Los ácidos II cetocarboxílicos se hacen reaccionar con derivados XIII del ácido aminohidroxicarboxílicos (producción de XIII véase S. L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-29 o J. P. Burkhardt et al. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3433-3436) con métodos de acoplamiento de péptidos habituales (véase anteriormente, Houben-Weyl), produciéndose amidas XIV. Estos derivados XIV de alcohol pueden oxidarse para dar los derivados I del ácido cetocarboxílico según la invención. Para ello pueden utilizarse diferentes reacciones de oxidación habituales (véase C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, páginas 604 y siguientes) tales como por ejemplo oxidaciones de Swern y análogas de Swern, preferiblemente dimetilsulfóxido/complejo piridina-trióxido de azufre en disolventes tales como cloruro de metileno o tetrahidrofurano, dado el caso con adición de dimetilsulfóxido, a temperatura ambiente o temperaturas de desde -50 hasta 25°C, (T. T. Tidwell, Synthesis 1990, 857-70) o hipocloruro de sodio/TEMPO (S. L. Harbenson et al., véase anteriormente).

Cuando XIV representan α -hidroxiésteres ($X = O$ -alquilo), éstos pueden hidrolizarse para dar ácidos XV carboxílicos, trabajándose de manera análoga a los métodos anteriores, pero preferiblemente con hidróxido de litio en mezclas de agua/tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La producción de otros ésteres o amidas XVI tiene lugar mediante la reacción con alcoholes o aminas en condiciones de acoplamiento ya descritas. El derivado XVI de alcohol puede oxidarse de nuevo para dar derivados I del ácido cetocarboxílico según la invención.

La producción de los ésteres II del ácido carboxílico ya se ha descrito parcialmente o tienen lugar de manera correspondiente a métodos químicos habituales.

La unión A-B se realiza mediante la reacción de los compuestos haloromáticos con las aminas correspondientes en presencia de carbonato de potasio y 18-corona-6 en DMF, THF o BuOH. Los sustituyentes de dialquilaminoalquilo se obtienen mediante la aminación reductora de los derivados de aldehído con las aminas correspondientes en presencia de hidruros de boro, tales como el complejo BH_3 -piridina o $NaBH_3CN$ (A. F. Abdel-Magid, C. A. Maryanoff, K. G. Carson, Tetrahedron Lett. 10990, 31, 5595; A. E. Moormann, Synth. Commun. 1993, 23, 789).

Las amidas I heterocíclicas sustituidas contenidas en la presente invención representan inhibidores de cisteína proteasas, especialmente cisteína proteasas tales como las calpains I y II y catepsina B o L.

La acción inhibitoria de las amidas I heterocíclicas sustituidas se determinó mediante pruebas enzimáticas habituales en la bibliografía, determinándose como escala de acción una concentración del inhibidor, a la que se inhibe el 50% de la actividad enzimática (CI_{50}). Las amidas I se midieron de este modo para determinar la acción inhibitoria de calpaína I, calpaína II y catepsina B.

5 Prueba de la catepsina B

La inhibición de la catepsina B se determinó de manera análoga a un método de S. Hasnain et al., J. Biol. Chem. 1993, 268, 235-40. A 88 μ l de catepsina B (catepsina B de hígado humano (Calbiochem), diluida hasta 5 unidades en tampón 500 mM) se le añaden 2 μ l de una solución inhibitoria, producida a partir de inhibidor y DMSO (concentraciones finales: de 100 μ M a 0,01 μ M). Esta mezcla básica se incubó previamente durante 60 minutos a temperatura ambiente (25°C) y posteriormente se inicia la reacción mediante la adición de 10 μ l de Z-Arg-Arg-pNA 10 mM (en tampón con DMSO al 10%). Se hace un seguimiento de la reacción durante 30 minutos a 405 nM en el lector de placas de microtitulación. A partir de los aumentos máximos se determinan posteriormente las CI_{50} .

Prueba de la calpaína I y II

Las pruebas de las propiedades inhibitorias de los inhibidores de calpaína tienen lugar en tampón con Tris-HCl 50 mM, pH 7,5; NaCl 0,1 M; ditiotretitol 1 mM; $CaCl_2$ 0,11 mM, utilizándose el sustrato de calpaína fluorógeno Suc-Leu-Tyr-AMC (25 mM disuelto en DMSO, Bachem/ Schweiz). Se aísla μ -calpaína humana a partir de eritrocitos y tras varias etapas cromatográficas (DEAE-Sepharose, fenil-Sepharose, Superdex 200 y Blue-Sepharose) se obtiene enzima con una pureza >95 %, evaluado según SDS-PAGE, análisis de inmunotransferencia tipo Western y secuenciación N-terminal. Se hace un seguimiento de la fluorescencia del producto de desdoblamiento 7-amino-4-metilcumarina (AMC) en un fluorímetro Spex-Fluorolog a $\lambda_{ex} = 380$ nm y $\lambda_{em} = 460$ nm. En un intervalo de medición de 60 min. el desdoblamiento del sustrato es lineal y la actividad autocatalítica de la calpaína es reducida, cuando se realizan los ensayos a temperaturas de 12°C. Los inhibidores y el sustrato de calpaína se añaden a la mezcla básica de ensayo como soluciones de DMSO, no debiendo superar el DMSO en la concentración final el 2%.

A una mezcla básica de ensayo se le añaden 10 μ l de sustrato (250 μ M final) y posteriormente 10 μ l de μ -calpaína (2 μ g/ml final, es decir 18 nM) en una cubeta de 1 ml, que contiene tampón. El desdoblamiento del sustrato mediado por la calpaína se mide durante 15-20 min.. Posteriormente, adición de 10 μ l de inhibidor (solución 50-100 μ M en DMSO) y medición de la inhibición del desdoblamiento durante 40 min. adicionales.

Los valores de K_i se determinan según la ecuación clásica para la inhibición reversible: (Methods in Enzymology) $K_i = I / (v_0/v_i) - 1$; siendo I = concentración del inhibidor, v_0 = velocidad inicial antes de la adición del inhibidor; v_i = velocidad de reacción en el equilibrio.

La velocidad se calcula a partir de $v = \text{liberación de AMC}/\text{tiempo}$ es decir nivel/tiempo.

La calpaína es una cisteína proteasa intracelular. Los inhibidores de la calpaína deben atravesar la membrana celular para impedir la degradación de proteínas intracelulares mediante la calpaína. Algunos inhibidores de la calpaína conocidos, tales como por ejemplo E 64 y leupeptina, sólo superan mal las membranas celulares y muestran correspondientemente, aunque representan buenos inhibidores de la calpaína, sólo un efecto malo en las células. El objetivo es encontrar compuestos con una mejor penetrabilidad en las membranas. Como demostración de la penetrabilidad en las membranas de los inhibidores de la calpaína se utilizaron plaquetas humanas.

Degradación mediada por la calpaína de la tirosina cinasa pp60src en plaquetas

Tras la activación de las plaquetas se desdobra la tirosina cinasa pp60src mediante la calpaína. Esto se estudió meticulosamente por parte de Oda et al. en J. Biol. Chem., 1993, volumen 268, 12603-12608. A este respecto se demostró, que el desdoblamiento de pp60src puede impedirse mediante la calpeptina, un inhibidor para la calpaína. Siguiendo el ejemplo de esta publicación se sometió a prueba la eficacia celular de nuestras sustancias. Se centrifugó sangre fresca humana mezclada con citrato durante 15 min. a 200 g. Se reunió el plasma rico en plaquetas y se diluyó con tampón de plaquetas 1:1 (tampón de plaquetas: NaCl 68 mM, KCl 2,7 mM, $MgCl_2 \times 6 H_2O$ 0,5 mM, $NaH_2PO_4 \times H_2O$ 0,24 mM, $NaHCO_3$ 12 mM, glucosa 5,6 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4). Tras una etapa de centrifugación y de lavado con tampón de plaquetas se ajustaron las plaquetas hasta 10^7 células/ml. El aislamiento de las plaquetas humanas tuvo lugar a temperatura ambiente. En la mezcla básica de prueba se incubaron previamente plaquetas aisladas (2×10^6) con diferentes concentraciones de inhibidores (disueltos en DMSO) durante 5 min. a 37°C. Posteriormente tuvo lugar la activación de las plaquetas con ionóforo A23187 1 mM y $CaCl_2$ 5 mM. Tras 5 min. de incubación se centrifugaron las plaquetas brevemente a 13000 rpm y se absorbió el sedimento en tampón de muestras SDS (tampón de muestras SDS: Tris-HCl 20mM, EDTA 5 mM, EGTA 5 mM, DTT 1 mM, PMSF 0,5 mM, leupeptina 5 μ g/ml, pepstatina 10 μ g/ml, glicerina al 10% y SDS al 1%). Se separaron las proteínas en un gel al 12% y pp60src y se identificaron sus productos de desdoblamiento de 52 kDa y de 47 kDa mediante inmunotransferencia tipo Western. Se adquirió el anticuerpo de conejo policlonal utilizado anti-Cyssc (pp60^{C-src}) de la

empresa Biomol Feinchemikalien (Hamburgo). Se detectó este anticuerpo primario con un segundo anticuerpo de cabra (Boehringer Mannheim, FRG) acoplado con HRP. La realización de la inmunotransferencia tipo Western tuvo lugar según métodos conocidos.

5 La cuantificación del desdoblamiento de pp60src tuvo lugar de manera densitométrica, utilizándose como controles plaquetas no activadas (control 1: sin desdoblamiento) y tratadas con ionóforo y con calcio (control 2: corresponde al 100% de desdoblamiento). El valor de DE₅₀ corresponde a la concentración de inhibidor en la que la intensidad de la reacción de color se reduce un 50%.

Muerte celular inducida por glutamato en las neuronas corticales

10 Se realizó la prueba, tal como en Choi D. W., Maulucci-Gedde M. A. y Kriegstein A. R., "Glutamate neurotoxicity incortical cell culture", J. Neurosci. 1989, 7, 357-368.

15 A partir de embriones de ratón de 15 días de edad se prepararon las mitades de córtex y se obtuvieron enzimáticamente (tripsina) las células individuales. Se sembraron estas células (glías y neuronas corticales) en placas de 24 pocillos. Tras tres días (placas recubiertas de laminina) o siete días (placas recubiertas con ornitina) se realiza el tratamiento de mitosis con FDU (5-flúor-2-desoxiuridina). 15 días tras la preparación de las células se desencadena la muerte celular mediante la adición de glutamato (15 minutos). Tras la separación del glutamato se añaden los inhibidores de la calpaína. 24 horas más tarde se calcula mediante la determinación de la lactato deshidrogenasa (LDH) en el residuo de cultivo celular el daño celular.

20 Se postula, que la calpaína desempeña también un papel en la muerte celular apoptótica (M. K. T. Squier et al. J. Cell. Physiol. 1994, 159, 229-237; T. Patel et al. Faseb Journal 1996, 590, 587-597). Por esto se desencadenó en otro modelo la muerte celular en una línea celular humana con calcio en presencia de un ionóforo de calcio. Los inhibidores de la calpaína deben llegar a la célula e inhibir allí la calpaína, para evitar la muerte celular desencadena.

Muerte celular mediada por calcio en células NT2

25 En la línea celular humana NT2 puede desencadenarse la muerte celular mediante calcio en presencia del ionóforo A 23187. Se colocaron en placas 10⁵ células/pocillo en placas de microtitulación 20 horas antes del ensayo. Tras este periodo de tiempo se incubaron las células con diferentes concentraciones de inhibidores en presencia de ionóforo 2,5 µM y calcio 5 mM. A la mezcla básica de reacción se le añadieron tras 5 horas, 0,05 ml de XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim). Se determinó la densidad óptica aproximadamente 17 horas más tarde, de manera correspondiente a las indicaciones del fabricante, en el EasyReader EAR 400 de la empresa SLT. Se calcula la densidad óptica, a la que la mitad de las células han muerto, a partir de los dos controles con células sin inhibidores, que se incubaron en ausencia y presencia de ionóforo.

35 En una serie de enfermedades neurológicas o trastornos psíquicos aparecen actividades de glutamato elevadas, que conducen a estados de sobreexcitación en efectos tóxicos en el sistema nervioso central (SNC). El glutamato transmite sus efectos a través de diferentes receptores. Dos de estos receptores se clasifican según los agonistas específicos del receptor NMDA y del receptor AMPA. Por consiguiente los antagonistas contra estos efectos transmitidos por el glutamato pueden utilizarse para el tratamiento de estas enfermedades, especialmente para la aplicación terapéutica contra enfermedades neurodegenerativas tales como corea de Huntington y enfermedad de Parkinson, alteraciones neurotóxicas tras hipoxia, anoxia, isquemia y tras lesiones tal como aparecen tras un derrame cerebral o traumatismo, o también como antiepilépticos (véase Arzneim. Forschung 1990, 40, 511-514; TIPS, 1990, 11, 334-338; Drugs of the Future 1989, 14, 1059-1071).

40 Protección frente la sobreexcitación cerebral mediante aminoácidos excitantes (antagonismo de NMDA o AMPA en ratón)

45 Mediante la aplicación intracerebral de aminoácidos excitantes (Excitatory Amino Acids) se induce una sobreexcitación tan masiva, que ésta conduce en poco tiempo a espasmos y a la muerte de los animales (ratón). Mediante la administración sistémica, por ejemplo intraperitoneal, de principios activos con efecto central (antagonistas EAA) pueden inhibirse estos síntomas. Dado que la activación excesiva de los receptores EAA del sistema nervioso central desempeña un papel importante en la patogénesis de diferentes enfermedades neurológicas, puede deducirse a partir del antagonismo EAA demostrado *in vivo* una posible aplicabilidad de las sustancias contra las enfermedades del SNC de este tipo. Como medida de la eficacia de las sustancias se determinó un valor de DE₅₀, en el que el 50% de los animales está libre de síntomas mediante una dosis fijada de o bien NMDA o bien AMPA mediante la administración intraperitoneal anterior de la sustancia de medición.

50 Las amidas I heterocíclicas sustituidas representan inhibidores de los derivados de la cisteína tales como la calpaína I o II y la catepsina B o L y por consiguiente pueden servir para la lucha contra enfermedades, que están asociadas a una actividad enzimática elevada de las enzimas del tipo calpaína o las enzimas del tipo catepsina. Las presentes

5 amidas I pueden servir según esto para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, que aparecen tras la isquemia, traumatismo, hemorragias subaracnoidales e ictus, y de enfermedades neurodegenerativas tales como demencia por infartos múltiples, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y de epilepsias y además para el tratamiento de daños del corazón tras isquemias cardiacas, daños de los riñones tras isquemias renales, daños de los músculos esqueléticos, distrofias musculares, daños, que se producen mediante la proliferación de las células musculares lisas, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, cataratas de los ojos, restenosis de las vías sanguíneas tras angioplastia. Además las amidas I pueden ser útiles en la quimioterapia de tumores y su metastatización y servir para el tratamiento de enfermedades, en las que aparece un nivel de interleucina 1 elevado, tal como en inflamaciones o enfermedades reumáticas.

10 Las preparaciones de fármacos según la invención contienen además de los excipientes de fármacos habituales una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos I.

Para la aplicación externa local, por ejemplo en polvos, pomadas o pulverizadores, los principios activos pueden estar contenidos en las concentraciones habituales. Por regla general los principios activos están contenidos en una cantidad de desde el 0,001 hasta el 1% en peso, preferiblemente del 0,001 al 0,1% en peso.

15 En el caso de la aplicación interna se administran preparaciones en dosis unitarias. En una dosis unitaria se administran por kg de peso corporal de 0,1 a 100 mg. Pueden administrarse las preparaciones diariamente en una o varias dosificaciones según el tipo y la gravedad de las enfermedades.

20 De manera correspondiente al tipo de aplicación deseado, las preparaciones de fármacos según la invención contienen además del principio activo los vehículos y medios de dilución habituales. Para la aplicación externa local pueden utilizarse excipientes de la técnica farmacéutica, tales como etanol, isopropanol, aceite de ricino etoxilado, aceite de ricino hidrogenado etoxilado, poli(ácido acrílico), polietilenglicol, poli(estearato de etilenglicol), alcoholes grasos etoxilados, aceite de parafina, vaselina y lanolina. Para la aplicación interna son adecuados por ejemplo lactosa, propilenglicol, etanol, almidón, talco y polivinilpirrolidona.

25 Además pueden estar contenidas sustancias antioxidantes tales como tocoferol e hidroxianisol butilado así como hidroxitolueno butilado, aditivos que mejoran el sabor, estabilizantes, emulsionantes y lubricantes.

Las sustancias contenidas en la preparación además del principio activo así como las sustancias utilizadas durante la producción de las preparaciones farmacéuticas son toxicológicamente inofensivas y son compatibles con el principio activo respectivo. La producción de las preparaciones de fármaco tiene lugar de manera habitual, por ejemplo mediante el mezclado del principio activo con otros vehículos y medios de dilución habituales.

30 Las preparaciones de fármaco pueden administrarse en los diferentes modos de aplicación, por ejemplo por vía peroral, vía parenteral así como por vía intravenosa, mediante infusión, por vía subcutánea, vía intraperitoneal y vía tópica. De esta manera son posibles formas de preparación tales como comprimidos, emulsiones, soluciones de infusión o de inyección, pastas, pomadas, geles, lociones, polvos y pulverizadores.

Ejemplos

35 **Ejemplo 1a**

[N-(1-carbamoil-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)]amida del ácido 2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)benzoico

p.f.: 156-158°C

¹H-RMN (DMSO-D₆): δ = 2,3-3,2 (6H), 4, 0-4, 3 (2H), 5, 3 (1H), 6,9-8,0 (15H), 10,0 (1H) ppm.

Los ejemplos adicionales se extraen de la siguiente tabla (ejemplos 1-250).

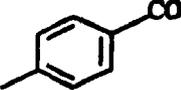
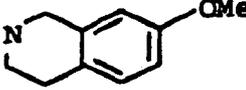
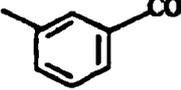
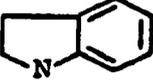
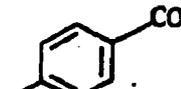
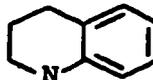
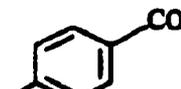
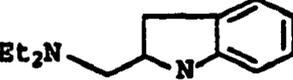
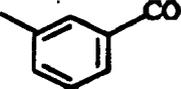
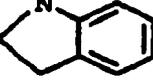
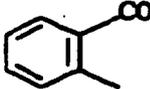
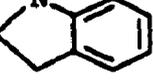
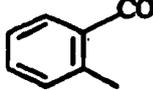
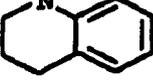
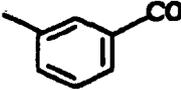
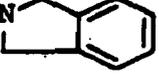
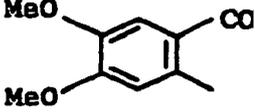
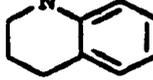
40

N°	(R ¹) _n -B-CO	A	R ²	R ³
1			Bn	CONH ₂
4			Bn	CONH ₂
23			Bn	CONH ₂
25			Bn	CONH ₂
27			Bn	CONH ₂
34			Bn	CONH ₂
49			Bn	CONR ₂
61			Bn	CONH ₂
91			Bn	CONH ₂

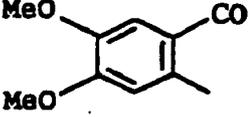
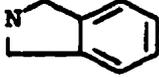
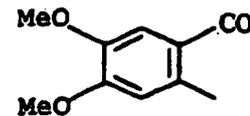
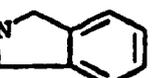
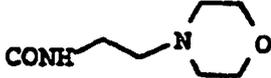
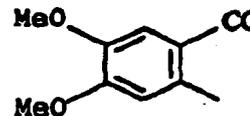
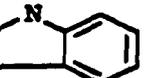
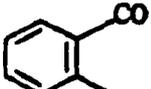
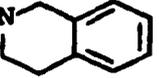
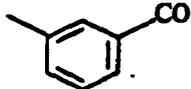
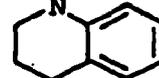
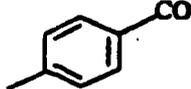
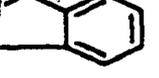
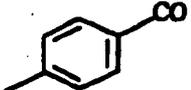
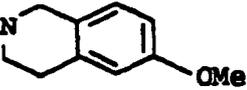
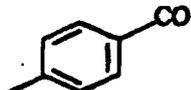
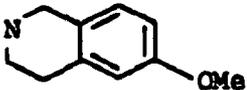
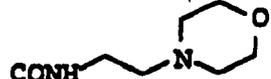
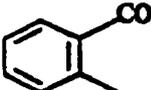
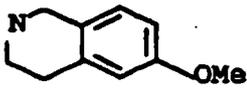
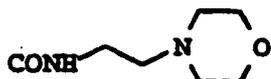
(continuación)

Nº	(R ¹) _n -B-CO	A	R ²	R ³
94			Bn	CONH ₂
95			Bn	CONH ₂
102			Bn	CONH ₂
105			Bn	CONH ₂
119			Bn	CONH ₂
122			Bn	CONH ₂
125				
126				
135			Bn	CONH ₂

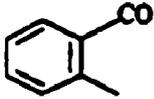
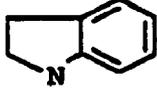
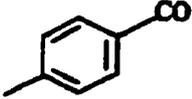
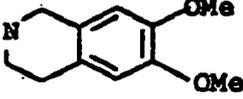
(continuación)

Nº	(R ¹) _n -B-CO	A	R ²	R ³
136			Bn	CONH ₂
142			Bn	CONH-CH ₂ -CH ₂ -NEt ₂
143			Bn	CONH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₄ -N-
144			Bn	CONH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₄ -O
149			Bn	CONH ₂
158			Bn	CONH ₂
170			Bn	CONH ₂
172			Bn	CONH ₂
184			Bn	CONH ₂

(continuación)

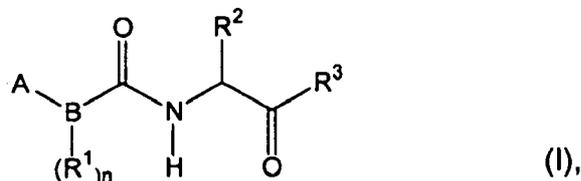
Nº	(R ¹) _n -B-CO	A	R ²	R ³
185			Bn	CONH ₂
186			Bn	
194			Bn	CONH ₂
219			Bn	CONH ₂
220			Bn	CONH ₂
224			Bn	CONH ₂
236			Bn	CONH ₂
237			Bn	
245			Bn	

(continuación)

N°	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R^2	R^3
248			cHexCH ₂	
250			Bn	CONH ₂

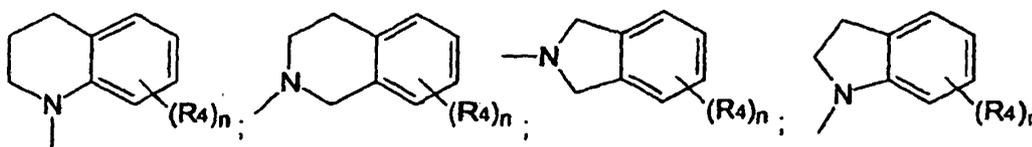
REIVINDICACIONES

1. Amidas de fórmula (I) general



5 y sus formas tautómeras y sus posibles formas enantiómeras y diastereómeras, así como posibles sales fisiológicamente aceptables, teniendo las variables el significado siguiente:

A significa los ciclos condensados de fórmulas



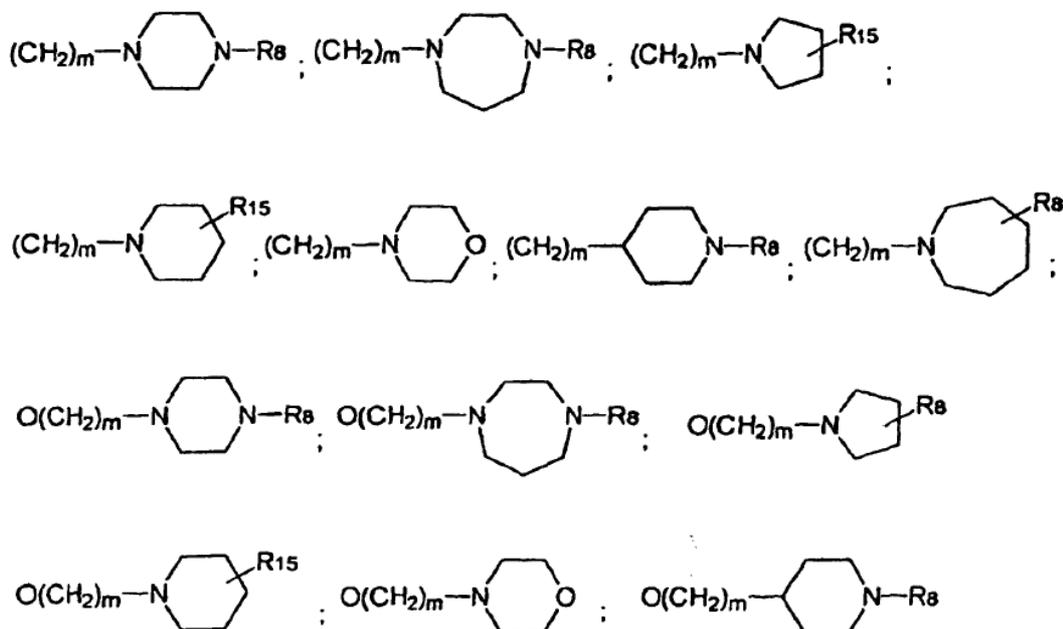
B significa fenilo y,

10 R^1 puede significar hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , ramificado o no ramificado, O-alquilo C_1-C_6 , ramificado o no ramificado, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquil C_1-C_6 -fenilo, alquenil C_2-C_6 -fenilo, alquinil C_2-C_6 -fenilo, OH, Cl, F, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO-alquilo C_1-C_4 , -NHCO-alquilo C_1-C_4 , -NHCO-fenilo, $CONHR^{11}$, -NHSO₂-alquilo C_1-C_4 , -NHSO₂-fenilo, -SO₂-alquilo C_1-C_4 y -SO₂-fenilo y

R^2 alquilo C_1-C_6 , ramificado o no ramificado, que puede portar un anillo fenilo, ciclohexilo, piridilo, tienilo, indolilo o naftilo, que a su vez puede estar sustituido como máximo con dos restos R^1 , y

15 R^3 significa CO-NR⁶R⁷ y

R^4 significa hidrógeno o $(CH_2)_mNR^8R^9$, $O(CH_2)_mNR^8R^9$ o

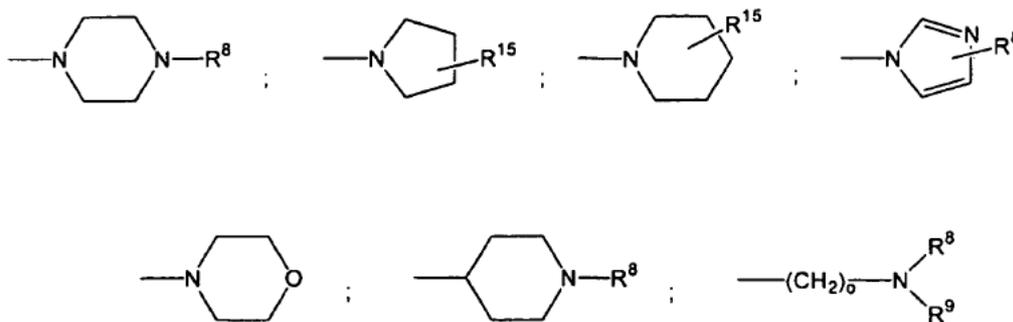


y

R⁵ significa alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, y que puede estar sustituido con un anillo fenilo, que a su vez puede estar además sustituido con como máximo dos restos R¹⁰, y

R⁶ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, ramificado o no ramificado, y

5 R⁷ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, ramificado o no ramificado, que puede estar además sustituido con un anillo fenilo o piridina, que puede portar además un resto R¹⁰, o con



y

10 R⁸ significa alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, y que puede estar sustituido con un anillo fenilo, que a su vez puede estar además sustituido con uno o dos restos R¹⁰, y

R⁹ significa alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, y que puede estar sustituido con un anillo fenilo, que a su vez puede estar además sustituido con uno o dos restos R¹⁰, y

15 R¹⁰ puede significar hidrógeno, alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado, -O-alquilo C₁-C₄, OH, Cl, F, Br, I, CF₃, NO₂, NH₂, CN, CONH₂, COOH, COO-alquilo C₁-C₄, -NHCO-alquilo C₁-C₄, -NHCO-fenilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₄, -NHSO₂-fenilo, -SO₂-alquilo C₁-C₄ y -SO₂-fenilo y

R¹¹ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, ramificado o no ramificado,

R¹⁵ hidrógeno o el significado de R⁸,

m significa un número 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y

n significa un número 0, 1 o 2 y

20 o significa un número 0, 1, 2, 3 o 4.

2. Amida de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedades.

25 3. Uso de una amida según la reivindicación 1 para la producción de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, en las que aparecen actividades de calpaína elevadas, seleccionándose las enfermedades del grupo compuesto por ictus apoplético, traumatismo craneoencefálico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y epilepsias.

4. Uso de una amida según la reivindicación 1 para la producción de un fármaco para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y daños neuronales.

5. Uso según la reivindicación 4 para el tratamiento de aquellas enfermedades neurodegenerativas y daños neuronales, que se desencadenan por isquemia, traumatismo o hemorragias masivas.

30 6. Uso de una amida según la reivindicación 1 para la producción de un fármaco para el tratamiento de daños del corazón tras isquemias cardiacas, daños de los riñones tras isquemias renales, daños de los músculos esqueléticos, distrofias musculares, daños, que se producen por la proliferación de las células musculares lisas, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, cataratas de los ojos y restenosis de las vías sanguíneas tras una angioplastia.

7. Uso de una amida según la reivindicación 1 para la producción de un fármaco para el tratamiento de tumores y su metastatización.
8. Uso de una amida según la reivindicación 1 para la producción de un fármaco para el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como inflamaciones y enfermedades reumáticas.
- 5 9. Amida según la reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedades, en las que aparecen actividades de calpaína elevadas, seleccionándose las enfermedades del grupo compuesto por ictus apoplético, traumatismo craneoencefálico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y epilepsias.
10. Amida según la reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y daños neuronales.
- 10 11. Amida según la reivindicación 10 para el tratamiento de aquellas enfermedades neurodegenerativas y daños neuronales, que se desencadenan por isquemia, traumatismo o hemorragias masivas.
12. Amida según la reivindicación 1 para el tratamiento de daños del corazón tras isquemias cardiacas, daños de los riñones tras isquemias renales, daños de los músculos esqueléticos, distrofias musculares, daños, que se producen por la proliferación de las células musculares lisas, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, cataratas de los ojos y restenosis de las vías sanguíneas tras una angioplastia.
- 15 13. Amida según la reivindicación 1 para el tratamiento de tumores y su metastatización.
14. Amida según la reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como inflamaciones y enfermedades reumáticas.
15. Preparaciones de fármacos para su aplicación peroral, parenteral e intraperitoneal, que contienen por dosis eficaz, además de los excipientes de fármacos habituales, al menos una amida según la reivindicación 1.