

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 572**

51 Int. Cl.:
C07D 277/06 (2006.01)
C07D 295/18 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06829004 .8**
96 Fecha de presentación: **10.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1948627**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54 Título: **Nuevos inhibidores duales de peptidasa como promedicamentos para terapia de enfermedades inflamatorias y otras**

30 Prioridad:
16.11.2005 DE 102005054700

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.07.2012

73 Titular/es:
**IMTM GMBH
LEIPZIGER STRASSE 44
39120 MAGDEBURG, DE**

72 Inventor/es:
**ANSORGE, Siegfried;
NEUBERT, Klaus;
BANK, Ute;
REICHSTEIN, Irene;
FAUST, Jürgen;
TÄGER, Michael;
FUCHS, Petra y
SENNS, Bianca**

74 Agente/Representante:
Durán Moya, Luis Alfonso

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).

ES 2 385 572 T3

DESCRIPCIÓN

Nuevos inhibidores duales de peptidasa como promedicamentos para terapia de enfermedades inflamatorias y otras.

5 La invención se refiere a nuevas materias y composiciones que están en condiciones de inhibir conjuntamente ("inhibidores duales") la enzima dipeptidilpeptidasa IV (DPIV) así como peptidasas con efecto enzimático análogo y alanil-aminopeptidasa N (APN) así como peptidasas con efecto enzimático análogo. Además la invención se refiere a procedimientos para la fabricación de los nuevos inhibidores duales de DPIV y de APN. La invención se refiere también a las nuevas composiciones para su utilización en medicina. La invención se refiere además a la utilización
10 de dichos inhibidores duales en la profilaxis y terapia de enfermedades con respuesta inmune excesiva y génesis inflamatoria, de enfermedades neuronales y daños cerebrales así como enfermedades tumorales, enfermedades de la piel, diabetes tipo II, y SARS.

15 La dipeptidilpeptidasa IV (DPIV, CD26, EC 3.4.14.5) es una serin-proteasa que se manifiesta en amplios ámbitos, que cataliza la hidrólisis de péptidos específicamente detrás de prolina y en cantidades más pequeñas alanina o bien con limitaciones en otros aminoácidos tales como serina, treonina, valina y glicina en la segunda posición del terminal N. A la familia de genes de la enzima con actividad enzimática análogo a la DPIV pertenecen entre otros DP8, DP9 y FAP/Seprasa (T. Chen y otros: Adv. Exp. Med. Biol. 524, 79, 2003). Una especificidad de sustrato análoga a DPIV presenta también la atractina (proteína de la calva) (J.S. Duke-Cohan y otros: J. Immunol. 156, 1714, 1996). La enzima es bloqueada mediante inhibidores de DPIV.

Al grupo, que igualmente se presenta en ámbitos amplios, de las alanil-aminopeptidasa pertenecen también la aminopeptidasa N (APN, CD13, EC 3.4. 11.2) que se presenta predominantemente como proteína de membrana de tipo II, así como la alanil-aminopeptidasa (EC 3.4.11.14, aminopeptidasa sensible a puromicina, aminopeptidasa PS, aminopeptidasa supresora de encefalina, citosólicas, solubles). Las alanil-aminopeptidasas, incluyendo ambas aminopeptidasas anteriormente mencionadas, muestran dependencia a metales, por ejemplo dependencia a zinc, y catalizan la hidrólisis de uniones de péptidos detrás de aminoácidos N-terminales de oligopéptidos, en el caso de APN con preferencia de alanina en el terminal N (A.J. Barret y otros: Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press 1998). Todas las sustancias bloqueantes de aminopeptidasa N bloquean también la alanil-aminopeptidasa citosólica, por el contrario existen inhibidores específicos de la aminopeptidasa citosólica (M. Komodo y otros: Bioorg. and Med. Chem. 9, 121, 2001).

Para ambos grupos de enzimas se han indicado importantes funciones biológicas en diferentes sistemas celulares. Esto es válido entre otros para el sistema inmune (U. Lendeckel y otros: Intern. J. Mol. Med. 4, 17, 1999; T. Kähne y otros: Intern. J. Mol. Med. 4, 3, 1999; I. De Meester y otros: Advanc. Exp. Med. Biol. 524, 3, 2002; solicitud de Patente Internacional WO 01/89569, solicitud de Patente Internacional WO 02/053170; solicitud de Patente Internacional PCT/EP 03/07199), sistema neuronal (solicitud de Patente Internacional WO 02/053169 y solicitud de Patente Alemana 103 37 074.9), fibroblastos (solicitud de Patente Alemana 103 30 842.3), queratinocitos (solicitud de Patente Internacional WO 02/053170), células de glándulas sebáceas/sebocitos (solicitud de Patente Internacional PCT/EP 03/02356), tumores, así como para infecciones por virus, por ejemplo, coronavirus (DP Kontoyiannis y otros: Lancet 361, 1558, 2003).

La capacidad de DPIV de inactivar las hormonas endocrinas específicas de GIP y GLP tiene como resultado un nuevo concepto terapéutico para el tratamiento de alteraciones del metabolismo de la glucosa (D. M. Evans: Drugs 5, 577, 2002).

Para ambos grupos de enzimas se conocen diferentes inhibidores (resúmenes en D. M. Evans: Drugs 5, 577, 2002; y M. -C. Fournie-Zaluski y B. P. Roques: in J. Langner and S. Ansorge, Ectopeptidasas, Kluwer Academic/Plenum Publishers, P.51, 2002).

50 El bloqueo aislado de las alanil-aminopeptidasas y de la dipeptidilpeptidasa IV así como el bloqueo de enzimas con especificidad de sustrato análoga, en especial, no obstante, el bloqueo combinado de enzimas de ambos grupos enzimáticos, conduce en las células del sistema inmune a un fuerte bloqueo de las síntesis de ADN y por lo tanto a un fuerte bloqueo de la multiplicación celular, así como a una alteración de la producción de citoquinas, en especial para la inducción del TGF- β 1 que actúa de forma inmunoreguladora (solicitud de Patente Internacional WO 01/89569, solicitud de Patente Internacional WO 02/053170), así como para el bloqueo de la formación y liberación de citoquinas inflamatorias de los tipos TH1 y TH2 como por ejemplo, interleuquina-4 (IL-4) (solicitud de Patente Internacional WO 02/053170 y solicitud de Patente Alemana nº 101 02 392.8). En las células T reguladoras los inhibidores de alanil-aminopeptidasa efectúan una fuerte inducción de TGF- β 1 (solicitud de Patente Internacional PCT/EP 03/07199). En el sistema neuronal se ha indicado también por el bloqueo de ambos sistemas enzimáticos una disminución o ralentización de procesos de daños cerebrales agudos y crónicos (solicitud de Patente WO 02/053169 y solicitud de Patente Alemana 103 37 074.9). También en fibroblastos (solicitud de Patente Alemana 103 30 842.3), queratinocitos (solicitud de Patente Internacional WO 02/0531 70) y sebocitos (solicitud de Patente Internacional PCT/EP 03/02356) se ha demostrado que el bloqueo combinado de la alanil-aminopeptidasa N y DPIV provoca el bloqueo del crecimiento y una modificación de la producción de citoquinas.

La publicación WO 2005/034940 se refiere a sustancias que inhiben tanto las alanil-aminopeptidasas como también las dipeptidilpeptidasa IV. Además, dicha publicación se refiere a la utilización de, como mínimo, una de las sustancias de este tipo o, como mínimo, una preparación farmacéutica que contiene una sustancia de este tipo para profilaxis y terapia de enfermedades, en especial profilaxis y terapia de enfermedades con respuesta inmune excesiva, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades neuronales y daños cerebrales, enfermedades de la piel, enfermedades tumorales e infecciones especiales por virus.

Por lo tanto, se produce la sorprendente circunstancia de que las alanil-aminopeptidasas y la dipeptidilpeptidasa IV, así como enzimas que actúan de manera similar, llevan a cabo funciones biológicas centrales fundamentales en diferentes órganos y sistemas celulares y que el bloque combinado de ambos grupos enzimáticos representa un nuevo principio terapéutico eficaz para el tratamiento de diferentes enfermedades, en especial enfermedades crónicas.

La solicitante ha podido demostrar en modelos de animales aceptados la administración combinada de inhibidores de ambos grupos de peptidasas que provocan, incluso *in vivo*, el bloqueo de crecimiento de diferentes sistemas celulares y la disminución de la respuesta inmune excesiva, procesos inflamatorios crónicos, así como daños cerebrales (solicitud de Patente Internacional WO 01/89569). La administración aislada de inhibidores conocidos individuales mostró un efecto más reducido.

Estos resultados han sido conseguidos predominantemente con la ayuda de inhibidores conocidos, descritos en la literatura y parcialmente comercializados de la alanil-aminopeptidasa N y dipeptidilpeptidasa IV solos, pero especialmente en combinación con los inhibidores de ambos grupos de enzimas.

Se han descubierto ahora de manera sorprendente sustancias predominantemente no peptídicas, de bajo peso molecular, que pueden ser utilizadas como promedicamentos y que pueden reaccionar bajo circunstancias fisiológicas y patológicas como sustancias activas o una mezcla de sustancias activas que inhiben de manera dual tanto la alanil-aminopeptidasa N y enzimas con especificidad de sustrato análogo, como también la dipeptidilpeptidasa IV y enzimas con especificidad análoga de sustrato. La transformación de los promedicamentos tiene lugar por reducción de los puentes -S-S- o -Se-Se-Brücken, preferentemente mediante tioles celulares (compuestos portadores de grupos SH).

Los promedicamentos del tipo que se da a conocer, actúan preferentemente sobre células y tejidos. Además, mediante la utilización de los promedicamentos se evita que la capacidad inhibidora de las sustancias bloqueantes se reduzca por unión a peptidasas libres del plasma sanguíneo.

La invención se refiere a nuevas sustancias que inhiben de manera específica peptidasas que se fraccionan tanto en ala-p-nitroanilida como también gli-pro-p-nitroanilida y por lo tanto unifican la capacidad de bloqueo combinado de ambos grupos de peptidasas en una sustancia única.

La invención se refiere además a nuevas sustancias que como tales pueden ser utilizadas también como sustancias de partida para conseguir otras sustancias para profilaxis y terapia de enfermedades con respuesta inmune excesiva (enfermedades autoinmunes, alergias y rechazo de trasplantes, sepsis) y otras enfermedades inflamatorias crónicas incluyendo arterioesclerosis, enfermedades neuronales y daños cerebrales, enfermedades de la piel (acné y soriasis), enfermedades tumorales e infecciones de virus especiales (entre otras SARS) así como diabetes tipo II.

La invención se refiere a compuestos de fórmulas generales (1) y (2)

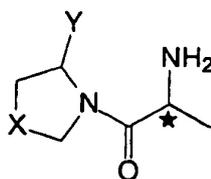


y



en las que

- A y A' pueden ser iguales o distintas con el significado de un radical



en el que X significa S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O o CH₂NH e Y significa H o CN y * representa un átomo de carbono

quiral;

5 - B y B' pueden ser iguales y distintos y significan un radical alquilo, radical cicloalquilo, radical aralquilo, radical heterocicloalquilo, radical heteroarilalquilo, radical arilamidoalquilo, radical heteroarilamidoalquilo, que contienen O, N o S o que no los contienen, sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, radicales de arilo y radicales de heteroarilo no sustituidos o con una sustitución simple o múltiple con uno o varios anillos de cinco, seis o siete miembros;

10 - D significa -S - S - o - Se - Se - ; y

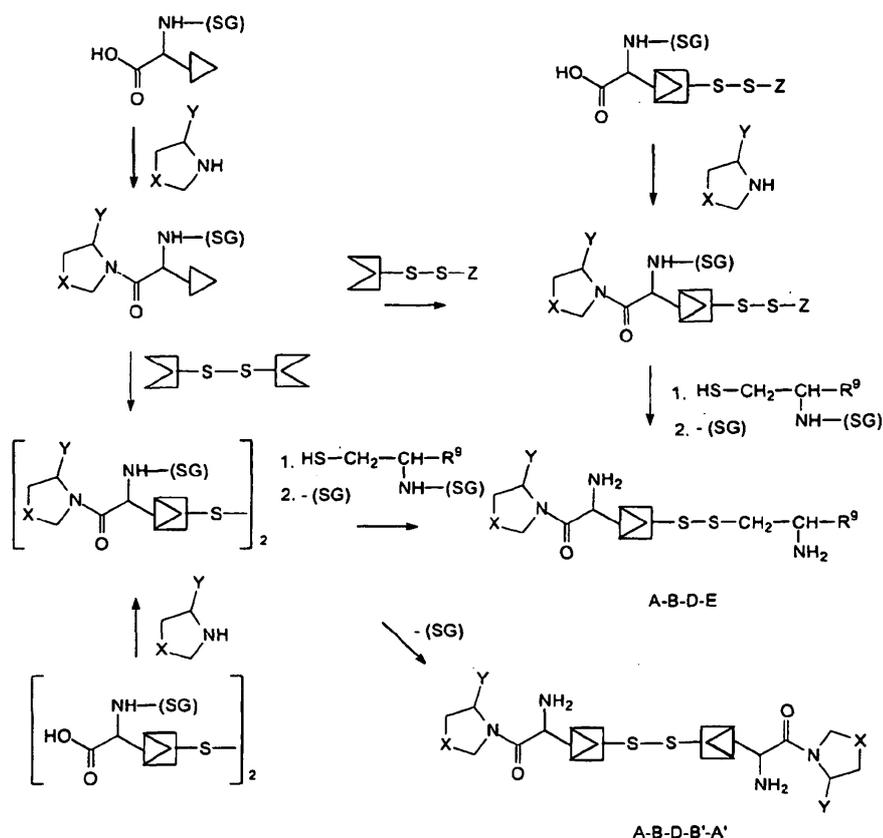
15 - E significa el grupo -CH₂- *CH(NH₂) -R⁹ en el que R⁹ designa un radical alquilo, radical cicloalquilo, radical aralquilo, radical heterocicloalquilo, radical heteroarilalquilo, radical arilamidoalquilo, radical heteroarilamidoalquilo, que contiene o no O, N o S, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, con uno o varios anillos de cinco, seis o siete miembros y * un átomo de carbono quiral;

- o sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos y/o no orgánicos.

20 Se describen formas preferentes de los compuestos de fórmulas generales (1) y (2) en las reivindicaciones dependientes 2 a 10.

25 La invención se refiere también a un procedimiento para la fabricación de compuestos de formulas generales (1) y (2) correspondientes al sistema de síntesis que se da a conocer en las páginas siguientes, en las que A, A', B, B', D y E tienen los significados detallados en lo anterior en el que, de manera correspondiente al siguiente esquema de síntesis 1,

Esquema de síntesis 1 para los compuestos A - B - D - B' - A' y A - B - D - E



30 - Compuestos de fórmula general

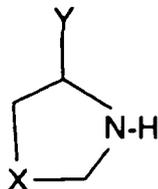


en la que (SG) significa un grupo protector y

35

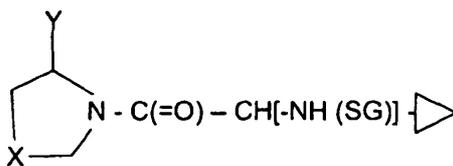


significa un elemento estructural de B, se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico de fórmula general



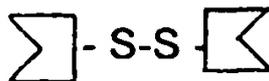
5

en la que X significa S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O o CH₂NH e Y significa H o CN; el producto de condensación conseguido de fórmula



10

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



15

en el que



20

significa un elemento estructural de B y el producto de reacción conseguido después de fraccionamiento de los grupos protectores (SG) es transformado en un compuesto de las fórmulas generales A - B - D - B' - A' (1) en la que A y A' pueden ser iguales o distintos y B y B' pueden ser iguales o distintos y en la que A, A', B, B' y D pueden tener los significados anteriormente indicados; o bien

25

- compuestos de la fórmula general

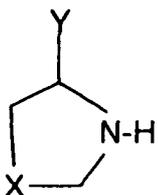


30

en la que (SG) es un grupo protector y

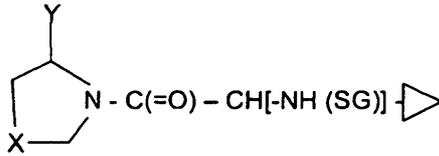


significa un elemento estructural B, se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico de fórmula general



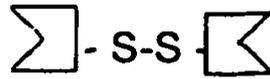
35

en la que X significa S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O, o CH₂NH e Y significa H o CN; el producto de condensación conseguido de fórmula



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general

5



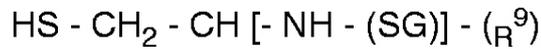
en la que

10



significa un elemento estructural B y que el producto de reacción conseguido se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general

15



y después del fraccionamiento de los grupos protectores (SG) se transforma en un compuesto de fórmula general A - B - D - E (2) en el que A, B, D y E pueden tener los significados anteriormente indicados; o bien

20

- un compuesto de fórmula general



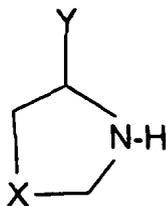
en la que (SG) significa un grupo protector,

25



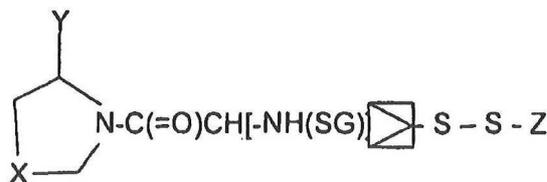
significa un elemento estructural de B y Z, significa un radical que activa un grupo -S - S - para un intercambio de tiol, se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico de fórmula general

30

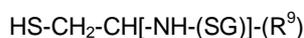


en la que X significa S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O, o CH₂NH e Y significa H o CN; el producto de condensación conseguido de fórmula

35

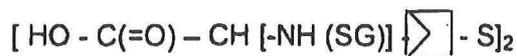


con un compuesto de la fórmula general



40 y después del desdoblamiento de los grupos protectores (SG) reacciona con un conjunto de fórmula general A - B - D - E (2) en la que A, B, D y E pueden tener el significado anteriormente indicado; o bien

- un compuesto de fórmula general

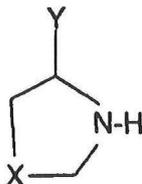


5 en la que SG significa un grupo protector y



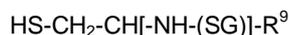
10

significa un elemento estructural de B, hace reaccionar con un compuesto heterocíclico de fórmula general



15

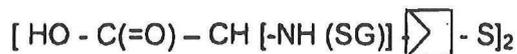
en la que X significa S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y significa H ó CN; y el producto de reacción conseguido se reacciona con un compuesto de fórmula general



20

para conseguir un compuesto de la fórmula general A - B - D - E (2), en la que A, B, D y E pueden tener un significado anteriormente indicado; o bien

- un compuesto de fórmula general

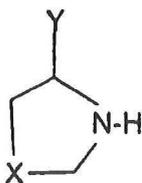


25 en la que SG significa un grupo protector y



30

significa un elemento estructural de B, reacciona con un compuesto heterocíclico de fórmula general



35

en la que X significa S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y significa H ó CN; y el producto de reacción conseguido, con desdoblamiento de los grupos protectores SG se transforma en un compuesto de fórmula general A - B - D - B' - A' (1), en la que A y A' pueden ser iguales o distintos y B y B' pueden ser iguales o distintos y en la que A, A', B, B' y D pueden tener los significados anteriormente indicados; o bien

- compuestos de fórmula general

40

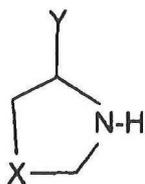


en la que (SG) significa un grupo protector y



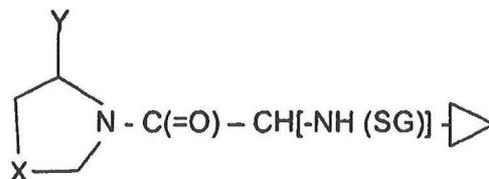
45

significa un elemento estructural de B, reacciona con un compuesto heterocíclico de fórmula general



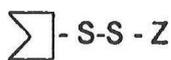
en la que X significa S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y significa H ó CN; el producto de condensación de fórmula

5



reacciona con un compuesto de fórmula general

10



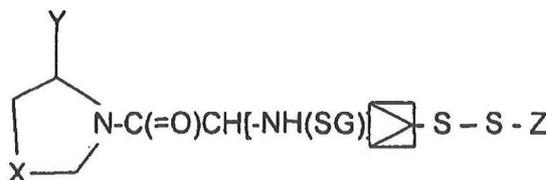
en la que

15



significa un elemento estructural de B y Z un radical que activa un grupo -S-S- para un intercambio de tior, y (SG) significa un grupo protector, y el producto de reacción de fórmula

20



reacciona con un compuesto de fórmula general



25

y después de desdoblamiento de los grupos protectores (SG) dando lugar a un compuesto de fórmula general A - B - D - E (2), en la que A, B, D y E pueden tener los significados anteriormente indicados.

30

La invención se refiere también a los compuestos anteriormente indicados y que se describen a continuación en detalle de las fórmulas generales (1) y (2) para su utilización en medicina.

La invención se refiere además a los compuestos de fórmulas generales (1) y (2) anteriormente descritos y que se describirán a continuación en detalle, como etapas previas de inhibidores o promedicamentos inhibidores.

35

Las reivindicaciones dependientes 14 a 16 se refieren a formas preferentes de realización.

La invención se refiere además a la utilización, como mínimo, de un compuesto de las fórmulas generales anteriormente descritas y que se explicará con más detalle a continuación (1) y (2), para la fabricación de un medicamento para profilaxis y terapia de enfermedades con respuesta inmune excesiva y génesis inflamatoria, incluyendo arteriosclerosis, enfermedades neuronales, daños cerebrales, enfermedades de la piel, enfermedades tumorales y enfermedades condicionadas por virus, así como diabetes de tipo II.

45

La invención se refiere también a la utilización, como mínimo, de un compuesto de las fórmulas generales anteriores (1) y (2) que se explicará en detalle a continuación, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y terapia de enfermedades con respuesta inmune excesiva con génesis inflamatoria, incluyendo arteriosclerosis, enfermedades neuronales, daños cerebrales, enfermedades de la piel, enfermedades tumorales y enfermedades condicionadas por virus, así como diabetes de tipo II.

Formas preferentes de realización de la utilización se reivindican en las reivindicaciones 19 y 20.

La invención se refiere además a un procedimiento para la generación, como mínimo, de un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV (DPIV) y de peptidasas con efecto enzimático análogo, así como de alanil-aminopeptidasa N (APN) y de peptidasas con efecto enzimático análogo partiendo, como mínimo, de un compuesto de fórmula general (1) y (2) que corresponde a la descripción detallada siguiente, en la que el, como mínimo, un compuesto de fórmulas generales (1) y (2) presenta, de acuerdo con la siguiente descripción detallada, características reductoras tales como se producen en células y tejidos.

Se indican formas de realización preferentes del procedimiento en la reivindicación 22.

La invención se refiere también a preparados farmacéuticos o cosméticos que comprenden, como mínimo, un compuesto de las fórmulas generales (1) y (2) según una de las reivindicaciones 1 a 10 y según la siguiente descripción detallada, en caso deseado conjuntamente con uno o varios soportes, sustancias auxiliares y/o coadyuvantes aceptables farmacéuticamente o cosméticamente.

Según la invención, los nuevos compuestos presentan o bien la fórmula general (1):



o bien la fórmula general (2):



de manera que se ha descubierto de manera sorprendente que los compuestos de las fórmulas anteriores tienen por sí mismos efectos inhibitorios con referencia a las enzimas anteriormente indicadas y además, en condiciones determinadas, reaccionan en compuestos que tienen efecto inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV (DPIV) y de peptidasas con efecto enzimático análogo que tienen el mismo efecto que la alanil-aminopeptidasa N (APN) y de peptidasas con efecto enzimático análogo.

En la siguiente descripción y en las reivindicaciones de la patente se comprenderá con la designación "dipeptidilpeptidasa IV" (DPIV, CD26, EC 3.4.14.5), la serin-proteasa que cataliza la hidrólisis de uniones de péptidos específicamente detrás de prolina y en menor medida alanina, o bien, con limitaciones, otros aminoácidos tales como serina, treonina, valina y glicina en la segunda posición del terminal N de péptidos.

Con el concepto "peptidasas con efecto enzimático análogo a dipeptidilpeptidasa IV" se comprenderán en la siguiente descripción y en las reivindicaciones peptidasas que catalizan la hidrólisis de péptidos específicamente detrás de prolina o alanina en la segunda posición del terminal N. Son ejemplos para peptidasas con efecto enzimático análogo a dipeptidilpeptidasa IV, sin que sea limitativo para la invención, DP 8, DP 9 y FAP/Seprasa (T. Chen y otros, citado anteriormente) y atractina (proteína de la caoba) (J. S. Duke-Cohan y otros, citado anteriormente).

En la siguiente descripción y en las reivindicaciones con la designación "alanil-aminopeptidasa N" (APN, CD13, EC 3.4.11.2) se comprenden las proteasas que actúan con independencia de metal (Zinc) y que catalizan la hidrólisis de enlaces de péptidos específicamente detrás de aminoácidos de terminal N de péptidos y preferentemente alanina en el terminal N.

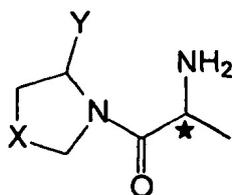
Bajo la designación "peptidasas con efectos enzimáticos análogos a alanil-aminopeptidasa N" se comprenderán en la siguiente descripción y en las reivindicaciones peptidasas que, tal como APN, actúan con dependencia de metales y que catalizan la hidrólisis de enlaces de péptidos específicamente detrás de aminoácidos terminal-N de péptidos y preferentemente alanina en el terminal N. Un ejemplo para una peptidasa con efectos enzimáticos análogos a alanil-aminopeptidasa N, sin que ello sea limitativo para la invención, es la alanil-aminopeptidasa citosólica, soluble (EC 3.4.11.14, aminopeptidasa sensible a puromicina, aminopeptidasa PS, aminopeptidasa reductora de encefalina) (A. J. Barret y otros, citado anteriormente).

Bajo el término "inhibidor" se comprenderán en la siguiente descripción y en las reivindicaciones compuestos de origen natural, compuestos sintéticos o de origen natural con modificaciones sintéticas que presentan un efecto regulador, en especial, un efecto bloqueante sobre una enzima o un grupo de enzimas. El efecto regulador puede referirse a diferentes efectos, sin que se deban deducir limitaciones de la amplia definición anterior del concepto "inhibidor". Son inhibidores preferentes, de acuerdo con la invención, inhibidores con efecto bloqueante sobre enzimas, de modo más preferente sobre determinados grupos de enzimas, por ejemplo, inhibidores con efecto bloqueante sobre dipeptidilpeptidasa IV (DP IV) y peptidasas con efecto enzimático análogo a dipeptidilpeptidasa IV o bien inhibidores con efecto bloqueante sobre alanil-aminopeptidasa N (APN) y sobre peptidasas con efecto enzimático análogo a alanil-aminopeptidasa N, tal como se ha definido anteriormente.

Con el término "etapa previa" se comprenderán en la presente descripción y en las reivindicaciones compuestos de origen natural o sintético, o de origen natural pero modificado sintéticamente, de los que se pueden separar

químicamente o bien derivatizar otros compuestos en condiciones determinadas. De este modo, bajo el término de etapas previas inhibitoras se comprenderán compuestos de origen natural o sintético, o bien origen natural pero modificados sintéticamente, que pueden reaccionar de manera escogida como inhibidores.

- 5 Con el término "promedicamento" se comprenderán en la siguiente descripción y en las reivindicaciones compuestos naturales o sintéticos, o bien compuestos naturales pero modificados sintéticamente, de los que se pueden conseguir químicamente o derivatizar otros compuestos en condiciones determinadas, preferentemente en condiciones fisiológicas o patológicas, de manera que estos otros compuestos muestran una efectividad farmacológica que se diferencia cualitativamente y/o cuantitativamente de la sustancia de partida. De este modo, se comprenderán como compuestos promedicamentos inhibidores compuestos de origen natural o sintético, o de origen natural pero modificados sintéticamente, que preferentemente en condiciones fisiológicas o patológicas, de modo más preferente en condiciones fisiológicas o patológicas de los mamíferos, por ejemplo, en el hombre, pueden reaccionar de manera deseada en nuevas sustancias con efectividad inhibitoria. Esto no excluye que los promedicamentos, incluso antes de la transformación en medicamentos con efectividad farmacológica determinada (por ejemplo, inhibitoria), estén en situación de desarrollar efectividad farmacológica (por ejemplo, bloquear una de ambas enzimas antes indicadas o las dos). Las condiciones para la transformación de promedicamentos en medicamentos en mamíferos, por ejemplo, en el hombre, pueden ser del tipo que se manifiestan normalmente en el entorno fisiológico de un mamífero, por ejemplo, en el hombre, o en el cuerpo de un mamífero, por ejemplo, el hombre. De manera alternativa, dichas condiciones fisiológicas se pueden producir solamente en determinadas condiciones, por ejemplo, un estado fisiológico determinado, tal como, por ejemplo, un cuadro de enfermedad en mamíferos tales como, por ejemplo, en el hombre, o pueden ser inducidas mediante efectos externos, por ejemplo (sin que sea limitativo), mediante actuación medicamentosa sobre el organismo de un mamífero, tal como, por ejemplo, el organismo de un hombre.
- 25 En los compuestos de las fórmulas generales anteriores (1) y (2), A y A' pueden ser iguales o distintos, significando un radical



- 30 en la que X significa S, O, CH₂, CH₂ CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y significa H ó CN y * significa un átomo de carbono quiral. Son especialmente preferentes, según la invención, compuestos de la fórmula general (1) en la que A y A' son iguales, así como compuestos de las fórmulas generales (1) y (2) en las que en el radical anterior para A, X significa S, CH₂ ó CH₂ CH₂ y/o Y significa H ó CN.
- 35 Según otra realización preferente de la invención, estos compuestos con la fórmula general (1) y (2) representan promedicamentos de inhibidores muy eficaces en los que el átomo de carbono quiral que está designado con * presenta una configuración S o L.
- 40 En los compuestos con la fórmula general indicada anteriormente (1) y (2) B y B' pueden ser iguales o diferentes y representan un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical araquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical heterariloalquilo, un radical ariloamidoalquilo o un radical heteroariloamidoalquilo, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido que contiene o no O, N o S, o un radical arilo o un radical heteroarilo no sustituido o sustituido una vez o varias veces con un anillo o varios anillos con cinco, seis o siete miembros.
- 45 A efectos de la presente memoria y de las reivindicaciones con el término "radical alquilo" se entiende un radical recto ("no ramificado") o ramificado, monovalente de átomos de carbono unidos entre sí a través de enlaces simples con átomos de hidrógeno ligados a los átomos de carbono. Los radicales de alquilo son, a efectos de la presente invención, radicales de hidrocarburos saturados, monovalentes. En los compuestos de la fórmula general (1) y (2) los radicales de alquilo comprenden preferentemente 1 hasta 18 átomos de carbono y son, por lo tanto, elegidos de los radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y de los numerosos isómeros rectos y ramificados de los radicales de butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo u octadecilo. Son muy preferentes radicales alquilo rectos y ramificados con 1 hasta 12 átomos de carbono y radicales alquilo rectos y ramificados con 1 hasta 6 átomos de carbono son más preferentes todavía. Los más preferentes son radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y tert-butilo.
- 55 Con los términos "radicales alqueno" y "radicales alquino" se entiende correspondientemente, en la presente memoria y en las reivindicaciones, radicales monovalentes, rectos ("no ramificados") o ramificados de átomos de carbono unidos entre sí mediante enlaces simples y, como mínimo, un enlace doble o triple en un punto cualquiera, pero definido en la molécula, con átomos de hidrógeno ligados en los restantes enlaces de los átomos de carbono, que presentan como el mínimo dos átomos de carbono y hasta un máximo de 18 átomos de carbono. Estos radicales
- 60

pueden ser, por ejemplo, de forma preferente radicales vinilo o radicales alilo; sin embargo, los radicales que presentan enlaces múltiples carbono-carbono no están limitados a los dos radicales mencionados anteriormente.

En la presente memoria y en las reivindicaciones se entiende con el término "radical alquilo" un radical bivalente, recto ("no ramificado") o ramificado de átomos de carbono ligados a través de enlaces simples con átomos de hidrógeno ligados a los átomos de carbono. A efectos de la presente invención los radicales alquilenos son, por lo tanto, radicales de hidrocarburo bivalentes saturados. En los compuestos de las fórmulas generales (1) y (2) los radicales alquilenos comprenden preferentemente 1 hasta 18 átomos de carbono y son, por lo tanto, elegidos entre los radicales metileno, etileno, n-propileno, 2,2-propileno y los numerosos isómeros diferentes, rectos y ramificados, de los radicales butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno, decileno, undecileno, dodecileno, tridecileno, tetradecileno, pentadecileno, hexadecileno, heptadecileno y octadecileno. Son muy preferente radicales alquilenos rectos y ramificados con 1 hasta 12 átomos de carbono y radicales alquilenos rectos y ramificados con 1 hasta 6 átomos de carbono son más preferentes todavía. Los más preferentes son radicales metileno, etileno, n-propileno, 2,2-propileno, 1,2-propileno y los numerosos isómeros de posición diferentes de butileno.

En los radicales alquilo y/o alquileno que, de acuerdo con la invención, pueden ser parte de los compuestos con la fórmula general (1) y (2), las cadenas de átomos de carbono pueden estar interrumpidas por átomos de O, átomos de N o átomos de S; es decir que a lo largo de la cadena, en lugar de un grupo o varios grupos CH₂ puede haber un grupo o varios grupos del grupo -O-, -NH- y -S-, donde generalmente no se suceden dos de los grupos -O-, -NH- y/o -S- en la cadena. El grupo o varios grupos -O-, -NH- o -S- pueden estar introducidos en cualquier lugar de la molécula. Resulta preferente que, cuando exista un grupo hétéro de este tipo, un grupo de este tipo esté contenido en la molécula.

En los compuestos con las fórmulas generales (1) y (2), tanto los radicales alquilo o alquileno rectos como también los ramificados, pueden ser sustituidos, de acuerdo con la invención, según otra realización con un sustituyente o varios sustituyentes, preferentemente con un sustituyente. El/los sustituyente(s) puede(n) encontrarse en cualquier posición de la estructura básica formada por átomos de carbono y puede(n) ser elegido(s), sin que la invención quede limitada a ello, preferentemente entre el grupo que está formado por átomos halógenos tales como flúor, cloro, bromo y yodo, muy preferentemente cloro y bromo, grupos alquilo con 1 a 6 átomos C, muy preferentemente grupos alquilo con 1 a 4 átomos C, grupos alcoxi con 1 a 6 átomos C en el radical alquilo, preferentemente con 1 a 3 átomos C en el radical alquilo, grupos amino, grupos carbonilo y grupos carboxilo no sustituidos o sustituidos con un radical o dos radicales alquilo con 1 a 6 átomos C, respectivamente, independientes uno del otro, preferentemente con 1 a 3 átomos C. Los grupos carboxilo también pueden estar presentes en forma de sales o ésteres con alcoholes con 1 a 6 átomos de carbono en el radical alquilo; el término "grupos carboxilo" incluye, por lo tanto, grupos con la estructura básica -COO⁻ M⁺ (donde M = un átomo de metal monovalente tal como, por ejemplo, un átomo de metal alcalino o el correspondiente equivalente de un átomo de metal polivalente tal como, por ejemplo, un equivalente medio de un átomo de metal bivalente tal como, por ejemplo, un átomo de un metal de tierra alcalina), o bien con la estructura básica -COOR_x (donde R = grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono). Los grupos alquilo sustituidos son elegidos entre los grupos alquilo definidos anteriormente de forma detallada, y muy preferentemente se trata de grupos metilo, grupos etilo, grupos n-propilo, grupos i-propilo, grupos n-butilo, grupos i-butilo, grupos sec-butilo o grupos tert-butilo. Los grupos alcoxi son grupos alquilo en el sentido definido anteriormente que están ligados a la estructura básica formada por átomos de carbono a través de un átomo O de puente. Preferentemente, son elegidos entre el grupo que está formado por los radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y tert-butoxi. Los grupos amino son grupos con la estructura básica -NR_xR_y, donde los radicales R_x y R_y pueden representar, de forma independiente uno de otro, hidrógeno o grupos alquilo (según la definición anterior) con 1 a 6 átomos de carbono, muy preferentemente con 1 a 3 átomos C, donde los radicales R_x y R_y pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los grupos amino muy preferentes como sustituyentes son los grupos -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(C₂H₅) y -N(C₂H₅)₂. El término "grupos amino" engloba también grupos con la estructura definida anteriormente que están presentes como iones de amonio cuaternarios, ya sea por la formación de sales con ácidos orgánicos o inorgánicos (es decir, radicales de la estructura R_xR_yR_zN⁺Q⁻, donde R_x, R_y y R_z pueden ser iguales o diferentes, preferentemente son iguales, y pueden tener el significado definido anteriormente para R_x y R_y, y como mínimo uno de los radicales es hidrógeno resultante de la cuaternación con el ácido orgánico o inorgánico, y Q representa un radical del ácido orgánico o inorgánico), o bien por la formación de sales con los reactivos de cuaternación adecuados, que son conocidos por el experto en esta materia, tales como, por ejemplo con halogenuros de alquilo.

En la presente memoria y en las reivindicaciones, el término "cicloalquilo" representa radicales monovalentes, no sustituidos o sustituidos de los grupos -CH₂ enlazados para formar círculos cerrados. Éstos pueden contener, según la invención, preferentemente entre tres y ocho átomos en el anillo y pueden estar formados exclusivamente de átomos de carbono, o bien contener un heteroátomo o varios heteroátomos que es/son elegido/s entre -O-, -S- y -NR_x-, donde R_x representa el hidrógeno o un radical alquilo (tal como se ha definido anteriormente) con 1 a 6 átomos de carbono. En los casos en los que los heteroátomos están incorporados en los anillos, éstos pueden ser iguales o diferentes, cuando haya varios heteroátomos. Preferentemente, en presencia de heteroátomos, un heteroátomo está incorporado en el anillo. Muy preferentes entre los anillos puramente carboxílicos son los radicales ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo y cicloheptatrienilo. Ejemplos para radicales cicloalquilo, que también se denominan radicales

heterocicloalquilo, que contengan heteroátomos son, según otras realizaciones de la invención, los radicales tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

5 Posibles sustituyentes en estos radicales cicloalquilo carbocíclicos o heterocíclicos pueden ser elegidos preferentemente, sin limitar la invención a ello, entre el grupo de sustituyentes mencionados anteriormente para grupos alquilo lineales. Sustituyentes muy preferentes para grupos cicloalquilo son los sustituyentes -Cl, -Br, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo o tert-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi; n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(C₂H₅) y -N(C₂H₅)₂, carbonilo y carboxilo.

10 En la presente memoria y en las reivindicaciones con el término "cicloalquileno" se entiende radicales bivalentes, no sustituidos o sustituidos, de grupos -CH₂ enlazados para formar círculos cerrados. Éstos pueden contener, según la invención, preferentemente entre tres y ocho átomos en el anillo y pueden estar formados exclusivamente de átomos de carbono, o bien contener un heteroátomo o varios heteroátomos que es/son elegido/s entre -O-, -S- y -NR_x, donde R_x representa el hidrógeno o un radical alquilo (tal como se ha definido anteriormente) con 1 a 6 átomos de carbono. Muy preferente entre los anillos puramente carbocíclicos son los radicales ciclopentileno, ciclopentenileno, ciclopentadienileno, ciclohexileno, ciclohexenileno, ciclohexadienileno, cicloheptileno, cicloheptenileno, cicloheptadienileno y cicloheptatrienileno. También los grupos heterocíclicos definidos anteriormente con los radicales cicloalquilo pueden aparecer en los compuestos con las fórmulas generales (1) y (2) como grupos "B" en forma de radicales bivalentes, y muy preferentes resultan aquellos radicales bivalentes cíclicos que tienen incorporados en el anillo un grupo -O ó -NR_x. En estos casos, ambas valencias están localizadas en un átomo C cualquiera en el anillo. Preferentemente, está incorporado un heteroátomo o están incorporados dos heteroátomos en el anillo, y según realizaciones muy preferentes de estos grupos, los radicales bivalentes son derivados del tetrahidrofurano, de la pirrolidina, la pirazolidina, la imidazolidina, la piperidina, la piperazina y la morfolina.

25 Posibles sustituyentes en estos radicales cicloalquileno carbocíclicos o heterocíclicos pueden ser elegidos preferentemente, sin limitar la invención a ello, entre el grupo de sustituyentes indicado anteriormente para grupos alquilo lineales. Son sustituyentes muy preferentes para grupos cicloalquileno los sustituyentes -Cl, -Br, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo o tert-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi; n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(C₂H₅) y -N(C₂H₅)₂, carbonilo y carboxilo.

30 En el marco de la presente memoria y de las reivindicaciones se entiende con "radical arilo" un radical hidrocarburo monovalente derivado de una molécula cíclica con carácter aromático (4n + 2 electrones π deslocalizados en orbitales anulares), que puede ser no sustituido o sustituido. La estructura anular de este radical arilo puede ser una estructura de cinco, seis o siete miembros con un anillo, o bien puede ser una estructura formada por dos o más anillos ligados ("anillados") entre sí, pudiendo tener los anillos anillados el mismo número o un número distinto de miembros anulares, especialmente de átomos C. En sistemas que están formados por varios anillos condensados entre sí, son muy preferentes los anillos benzocondensados, es decir sistemas anulares en los que, como mínimo, uno de los anillos es un anillo hexagonal constituido sólo por átomos C (anillo fenilo). Ejemplos típicos, pero no restrictivos, de radicales arilo son radicales ciclopentadienilo (C₅H₅-) (en forma de anillo de cinco miembros), radicales fenilo (en forma de anillo de seis miembros), radicales cicloheptatrienilo (C₇H₇+) (en forma de anillo de siete miembros), radicales naftilo (en forma de sistema anular que comprende dos anillos anillados de seis miembros) así como radicales monovalentes, derivados de antraceno y fenantreno (tres anillos de seis miembros anillados). Los radicales más preferentes, según la invención, son los radicales arilo y los radicales fenilo y naftilo.

45 Posibles sustituyentes en estos radicales arilo carbocíclicos pueden elegirse preferentemente entre el grupo de sustituyentes indicado anteriormente para grupos alquilo lineales, sin limitar la invención a estos sustituyentes. Son sustituyentes muy preferentes para grupos arilo los sustituyentes -Cl, -Br, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo o tert-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi; n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(C₂H₅) y -N(C₂H₅)₂, carbonilo y carboxilo. Un sustituyente o varios sustituyentes de este tipo, que pueden ser iguales o diferentes, pueden estar ligados en un radical arilo, según la presente invención. La(s) posición(es) sustituyente(s) pueden elegirse libremente en el anillo (sistema de anillos) de arilo.

50 En el marco de la presente memoria y de las reivindicaciones, una definición comparable a la de los radicales arilo también sirve para definir el término "radical arileno": Con ello se entiende un radical bivalente cuya estructura fundamental y cuya selección y cuyo(s) sustituyente(s) son comparables con las indicaciones anteriores para definir los "radicales arilo", sólo que en este caso se trata de un radical bivalente cuya integración puede tener lugar en dos átomos de carbono cualesquiera del anillo.

60 En el marco de la presente memoria y de las reivindicaciones, como "radical de heteroarilo" se entiende un radical de arilo (en el sentido de la definición indicada anteriormente), en cuya estructura anular está contenido un heteroátomo o varios heteroátomos, preferentemente del grupo O, N o S sin que por ello se pierda el carácter aromático de la molécula. Los radicales heteroarilo, según la invención, pueden ser no sustituidos o sustituidos. La estructura anular de un radical heteroarilo de este tipo puede ser una estructura de cinco, seis o siete miembros con un anillo, o bien puede ser una estructura formada por dos o más anillos ligados ("anillados") entre sí, pudiendo tener los anillos anillados el mismo número o un número distinto de miembros de anillo. El/los heteroátomo(s) puede(n) estar presente(s) en un solo anillo o también en varios anillos del sistema anular. Los radicales heteroarilo consisten

preferentemente de un anillo o de dos anillos. En sistemas que están formados por varios anillos condensados entre sí, resultan muy preferentes los anillos benzocondensados, es decir, sistemas anulares en los que, como mínimo, uno de los anillos es un anillo hexagonal aromático, carbocíclico (es decir que está formado sólo por átomos C). Muy preferentemente los radicales heteroarilo se eligen entre el furanilo, el tiofenilo, el piridilo, el indolilo, el cumaronilo, el tionaftenilo, el quinolinil (benzopiridilo), quinazolinilo (benzopirimidinilo) y quinoxilino (benzopirazinilo).

Posibles sustituyentes en estos radicales heteroarilo pueden elegirse preferentemente entre el grupo de sustituyentes indicado anteriormente para grupos alquilo lineales, sin limitar la invención a estos sustituyentes. Sustituyentes muy preferentes para grupos heteroarilo son los sustituyentes -Cl, -Br, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo o tert-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi; n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(C₂H₅) y -N(C₂H₅)₂, carbonilo y carboxilo. Un sustituyente o varios sustituyentes de este tipo, que pueden ser iguales o diferentes, pueden estar ligados en un radical heteroarilo, según la presente invención. La(s) posición(es) sustituyente(s) pueden elegirse libremente en el anillo (sistema de anillos) de heteroarilo.

En el marco de la presente memoria y de las reivindicaciones, una definición comparable a la de los radicales heteroarilo también sirve para definir el término "radical heteroarileno": con ello se entiende un radical bivalente cuya estructura fundamental y cuya selección y cuyo(s) sustituyente(s) son comparables con las indicaciones anteriores para definir los "radicales heteroarilo", sólo que en este caso se trata de un radical bivalente cuya integración puede tener lugar en dos átomos de carbono cualesquiera del anillo o del sistema de anillos o también en un átomo de nitrógeno.

En el marco de la presente memoria y de las reivindicaciones, los términos utilizados a continuación como "radical aralquilo", "radical heteroarilalquilo", "radical heterocicloalquilo", "radical arilamidoalquilo" y "radical heteroarilamidoalquilo" significan radicales alquilo (o, mejor dicho, radicales alquileo) en el sentido de la definición general y específica, indicada anteriormente, que están sustituidos en uno de sus enlaces con un radical arilo (según la definición general y específica, indicada anteriormente), un radical heteroarilo (según la definición general y específica, indicada anteriormente), un radical heterocíclico (según la definición general y específica de los radicales cicloalquilo sustituidos con heteroátomos), un radical arilamido (según la siguiente definición general y específica) o un radical heteroarilamido (según la siguiente definición general y específica). Estos radicales pueden estar no sustituidos o sustituidos.

En realizaciones preferentes de la invención, los radicales aralquilo son aquellos radicales en los que el radical arilo es un radical fenilo, un radical fenilo sustituido, un radical naftilo o un radical naftilo sustituido, y el grupo alquil(en) es recto o ramificado y presenta 1 a 6 átomos de carbono. Muy ventajosamente se pueden utilizar como radicales aralquilo los radicales bencilo, fenetilo, naftilmetilo y naftiletilo, de los que los radicales bencilo son especialmente preferentes.

Posibles sustituyentes en los grupos arilo de los radicales aralquilo pueden elegirse preferentemente entre el grupo de sustituyentes indicado anteriormente para grupos alquilo lineales, sin limitar la invención a estos sustituyentes. Sustituyentes muy preferentes para grupos arilo de los radicales aralquilo son los sustituyentes -Cl, -Br, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo o tert-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi; n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(C₂H₅) y -N(C₂H₅)₂, carbonilo y carboxilo. Un sustituyente o varios sustituyentes de este tipo, que pueden ser iguales o diferentes, pueden estar ligados en un grupo arilo de un radical aralquilo, según la presente invención. La(s) posición(es) sustituyente(s) pueden elegirse libremente en el anillo (sistema de anillos) de arilo.

En realizaciones preferentes de la invención, los radicales heteroaralquilo son aquellos radicales en los que el radical heteroarilo de los radicales heteroarilalquilo está sustituido, según la invención, y el grupo alquileo es recto o ramificado y presenta 1 a 6 átomos de carbono. La estructura anular de un radical heteroarilalquilo de este tipo puede ser una estructura anular de cinco, seis o siete miembros con un anillo, o bien puede ser una estructura formada por dos o más anillos ligados ("anillados") entre sí, pudiendo tener los anillos anillados el mismo número o un número distinto de miembros de anillo. El/los heteroátomo(s) puede(n) estar presente(s) en un solo anillo o también en varios anillos del sistema anular. Los radicales heteroarilalquilo de los radicales heteroarilalquilo consisten preferentemente de un anillo o de dos anillos. En sistemas que están formados por varios anillos condensados entre sí, resultan muy preferentes los anillos benzocondensados, es decir, sistemas anulares en los que, como mínimo, uno de los anillos es un anillo hexagonal aromático, carbocíclico. Muy preferentemente, los radicales heteroarilalquilo se eligen entre el furanilmetilo y -etilo, el tiofenilmetilo y -etilo, el piridilmetilo y -etilo, el indolilmetilo y -etilo, el cumaronilmetilo y -etilo, el tionaftenilmetilo y -etilo, el quinolinil- (benzopiridil-)metilo y -etilo, el quinazolinil- (benzopirimidinil-) y el quinoxilil- (benzopirazinil-)metilo y -etilo.

Posibles sustituyentes en estos grupos heteroarilo de los radicales heteroarilalquilo pueden elegirse preferentemente entre el grupo de sustituyentes indicado anteriormente para grupos alquilo lineales, sin limitar la invención a estos sustituyentes. Son sustituyentes muy preferentes para grupos heteroarilo los sustituyentes -Cl, -Br, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo o tert-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi; n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(C₂H₅) y -N(C₂H₅)₂, carbonilo y carboxilo. Un sustituyente o

varios sustituyentes de este tipo, que pueden ser iguales o diferentes, pueden estar ligados en un radical heteroarilalquilo, según la presente invención. La(s) posición(es) sustituyente(s) pueden elegirse libremente en el anillo (sistema de anillos) de heteroarilo.

5 En realizaciones preferentes de la invención los radicales heterocicloalquilo son radicales cicloalquilo, según la definición general o específica, indicada anteriormente, que contienen un heteroátomo o varios heteroátomos que es/son elegido/s entre -O-, -S- y -NR_x-, donde R_x representa el hidrógeno o un radical alquilo (tal como se ha definido anteriormente) con 1 a 6 átomos de carbono, y los grupos alquil(en)os son rectos o ramificados y presentan 1 a 6
10 átomos de carbono. Cuando varios heteroátomos están integrados en el anillo/los anillos, éstos pueden ser iguales o diferentes. Preferentemente un heteroátomo está integrado en el anillo. Ejemplos preferentes para radicales cicloalquilo que contienen heteroátomos, los cuales también se denominan radicales heterocicloalquilo, son, según otras realizaciones de la invención, los radicales tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

15 Posibles sustituyentes en estos radicales heterocicloalquilo pueden elegirse preferentemente entre el grupo de sustituyentes indicado anteriormente para grupos alquilo lineales, sin limitar la invención a estos sustituyentes. Sustituyentes muy preferentes para grupos heteroarilo son los sustituyentes -Cl, -Br, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo o tert-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi; n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y tert-butoxi,
20 -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(C₂H₅) y -N(C₂H₅)₂, carbonilo y carboxilo. Un sustituyente o varios sustituyentes de este tipo, que pueden ser iguales o diferentes, pueden estar ligados en un radical heterocicloalquilo, según la presente invención. La(s) posición(es) sustituyente(s) puede(n) elegirse libremente en el anillo (sistema de anillos) de heterocicloalquilo.

25 En la presente memoria y en las reivindicaciones, con los términos "radical arilamidoalquilo" y "radical heteroarilamidoalquilo" se entiende radicales alquilo (o, mejor dicho, radicales alquileno) en el sentido de la definición general y específica, indicada anteriormente, que están sustituidos en uno de sus enlaces con un radical arilamido o un radical heteroarilamido con la fórmula general Ar-NR_x-C(=O)- o con la fórmula general Ar-C(=O)-NR_x-, donde R_x significa hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y Ar significa un radical arilo o heteroarilo cualquiera, según la definición general o específica, indicada anteriormente. Estos radicales arilo o heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos. Ejemplos preferentes para un radical arilamidoalquilo - sin
30 limitar la invención en cuanto a ello - son radicales de ácido 2-, 3- o 4-amido-n-butilo-benzoico o radicales de 2-nitro-ácido-3-, 4-, 5- o 6-amido-n-butilo-benzoico; ejemplos preferentes pero no limitativos para radicales heteroarilamidoalquilo son radicales 2-, 4-, 5- o 6-piridina-ácido-3-amido-n-butilo-carbónico.

35 Posibles sustituyentes en estos radicales arilamidoalquilo y radicales heteroarilamidoalquilo pueden elegirse preferentemente entre el grupo de sustituyentes indicado anteriormente para grupos alquilo lineales, sin limitar la invención a estos sustituyentes. Sustituyentes muy preferentes para grupos arilo o grupos heteroarilo de los radicales arilamidoalquilo y de los radicales heteroarilamidoalquilo son los sustituyentes -Cl, -Br, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo o tert-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi; n-butoxi, i-butoxi,
40 sec-butoxi y tert-butoxi, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(C₂H₅) y -N(C₂H₅)₂, carbonilo y carboxilo. Un sustituyente o varios sustituyentes de este tipo, que pueden ser iguales o diferentes, pueden estar ligados en un grupo arilo o heteroarilo de los radicales arilamidoalquilo o de los radicales heteroariloamidoalquilo, según la presente invención. La(s) posición(es) sustituyente(s) puede(n) elegirse libremente en el anillo (sistema de anillos) aromático.

45 En el marco de la presente memoria y de las reivindicaciones, una definición comparable a la de los radicales aralquilo, los radicales heteroarilalquilo, los radicales heterocicloalquilo, los radicales arilamidoalquilo y los radicales heteroarilamidoalquilo también sirve para definir los términos "radical aralquileno", "radical heteroarilalquileno", "radical heterocicloalquileno", "radical arilamidoalquileno" y "radical heteroarilamidoalquileno": con ello se entiende un radical bivalente cuya estructura fundamental y cuya selección y cuyo(s) sustituyente(s) son comparables con las
50 indicaciones anteriores para definir el "radical aralquilo", el "radical heteroarilalquilo", el "radical heterocicloalquilo", el "radical arilamidoalquilo" y el "radical heteroarilamidoalquilo" sólo que en este caso se trata de un radical bivalente cuya integración puede tener lugar en dos átomos de carbono cualesquiera del anillo o del sistema de anillos o del grupo alquileno o también en un átomo de nitrógeno del sistema de anillos heteroarilo o heterociclo.

55 En las fórmulas generales (1) y (2) el radical D significa -S-S- o -Se-Se-. Estos dos átomos S o Se constituyen un puente entre dos partes de la molécula de los compuestos con la fórmula general (1) y (2) el cual puede ser disociado en condiciones naturales, especialmente en condiciones reductoras. En este caso se liberan dos partes de molécula que despliegan una acción inhibitoria para la dipeptidilpeptidasa IV (DP IV) y para peptidasas con una acción enzimática análoga así como para la alanil-aminopeptidasa N (APN) y para peptidasas con una acción
60 enzimática análoga.

En la fórmula general (2) indicada anteriormente, E significa el grupo -CH₂-C*(H)(NH₂)-R⁹, donde R⁹ significa un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical aralquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical heteroarilalquilo, un radical arilamidoalquilo o un radical heteroarilamidoalquilo no ramificado o ramificado, no sustituido o sustituido que
65 contiene o no contiene O, N o S, un radical arilo o un radical heteroarilo no sustituido o sustituido una vez o múltiples veces con un anillo o varios anillos de cinco, seis o siete miembros. Con respecto a los ejemplos, que pueden

utilizarse según la invención o que son preferentes, para los radicales alquilo, los radicales cicloalquilo, los radicales aralquilo, los radicales heterocicloalquilo, los radicales heteroarilalquilo, los radicales arilamidoalquilo, los radicales heteroarilamidoalquilo, así como los radicales arilo o radicales heteroarilo no sustituidos o sustituidos una vez o múltiples veces con un anillo o varios anillos de cinco, seis o siete miembros, así como para los sustituyentes concebibles o preferentes para estos radicales se puede tomar como referencia la definición indicada anteriormente de los correspondientes radicales y sus realizaciones preferentes; estas definiciones también se pueden aplicar del mismo modo a los radicales en la fórmula general (2), que están representados por E.

En la susodicha fórmula para E el * significa un átomo de carbono quiral en el átomo de carbono sustituido por un grupo amino. Según otras realizaciones preferentes de la invención, estos compuestos con la fórmula general (2) constituyen promedicamentos para inhibidores muy eficaces, en los que el átomo de carbono quiral señalado con * presenta una configuración S o L.

De acuerdo con la invención, E significa muy preferentemente radicales 2-aminoalquilenos sustituidos, por ejemplo, un radical 2-amino-3-fenilpropilo, o radicales 2-aminoalquilenos no sustituidos o sustituidos por heteroátomos tales como -S-, -S(=O)-, -N- ó -O-, por ejemplo un radical 2-amino-4-metilpentilo, un radical 2-amino-4-metilbutilo o un radical 2-amino-4-metilsulfoxibutilo.

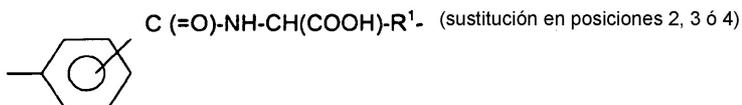
Según otras realizaciones preferentes de la invención en las fórmulas generales (1) y (2) los radicales B y/o B' representan un radical R¹ que significa un radical alquilenos de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Los compuestos muy preferentes con las fórmulas generales (1) y (2) comprenden radicales B y/o B' en forma de un grupo o varios de los grupos elegidos entre -CH₂- (metileno), -CH₂-CH₂- (etileno) o (H₃C)₂-C<(2,2-propileno).

En realizaciones alternativas, asimismo preferentes, B y/o B' representan un radical -(CH₂)_n - R² - R³ - R⁴ -, donde n significa un número entero de 1 a 5; R² significa -NH- o -NH-C(=NH)-NH-, cuando R³ significa O = C< o -SO₂-, o donde R² significa O = C<, cuando R³ significa -NH-; R⁴ significa un radical alquilenos, un radical cicloalquilenos, un radical aralquilenos, un radical heterocicloalquilenos, un radical heteroarilalquilenos no ramificado o ramificado, no sustituido o sustituido que contiene o no contiene O, N o S, un radical arileno o un radical heteroarileno no sustituido o sustituido una vez o múltiples veces con un anillo o varios anillos de cinco, seis o siete miembros. Asimismo es preferente que n signifique 1 a 5, de manera que ejemplos preferentes del radical indicado anteriormente comprenden un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo butileno y un grupo pentileno; de forma preferente, R² y R³ constituyen conjuntamente un grupo amido -C(=O)-NH- o -NH-C(=O)-. Además resultan preferentes aquellos compuestos con la fórmula general (1) y (2) con radicales B y/o B', donde B representa la fórmula indicada anteriormente y R⁴ un radical alquilenos amino sustituido, por ejemplo un radical aminoetileno, o bien un radical fenileno no sustituido o sustituido (por ejemplo por un grupo nitro), o un radical piridilo-2,5-en no sustituido o sustituido.

En realizaciones alternativas, asimismo preferentes, B y/o B' representan un radical de la fórmula -R⁷ - R⁸-, donde R⁷ representa un radical bencileno sustituido una vez o múltiples veces, y R⁸ representa un enlace simple o un radical alquilenos, un radical cicloalquilenos, un radical aralquilenos, un radical heterocicloalquilenos o un radical heteroarilalquilenos no ramificado o ramificado, no sustituido o sustituido, que contiene o no contiene O, N o S, pudiendo el radical presentar preferentemente un grupo o varios grupos amino, carbonilo o carboxilo como grupos funcionales, o bien un radical arileno o un radical heteroarileno no sustituido o sustituido una vez o múltiples veces con un anillo o varios anillos de cinco, seis o siete miembros. En cuanto a la definición de los radicales mencionados anteriormente y sus sustituyentes concebibles, según la invención, se puede recurrir a las definiciones generales o específicas, indicadas anteriormente, de los correspondientes radicales y sustituyentes.

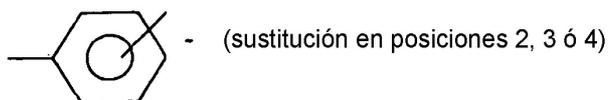
Asimismo resultan preferentes los compuestos, según la invención, con las fórmulas generales (1) ó (2) en los que B y B' pueden ser iguales o diferentes y representan un radical -(CH₂)_n - R² - R³ - R⁴ -, donde R² significa -NH- o -NH-C(=NH)-NH-, cuando R³ significa O = C < ó -SO₂-, o donde R² significa O = C <, cuando R³ significa -NH- y donde R⁴ representa

- -CH(COOH)-R¹-, en la que R¹ tiene el significado anteriormente indicado cuando R² significa O=C< y R³ significa -NH-; o bien



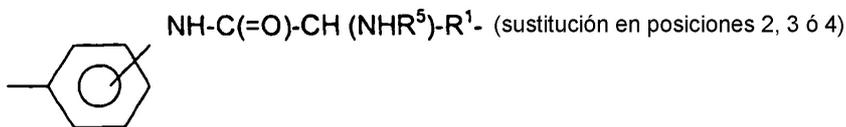
en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente, cuando R² significa O=C< y R³ significa -NH-, o bien

- -CH(NHR⁵)-R¹-, cuando R² significa -NH- ó -NH-C(=NH)-NH- y R³ significa O=C<, en las que R⁵ significa H o un radical acilo, preferentemente un radical benziloxycarbonilo, un radical fluoren-9-ilmtoxycarbonilo, un radical tertbutiloxycarbonilo o un radical benzoilo; o bien



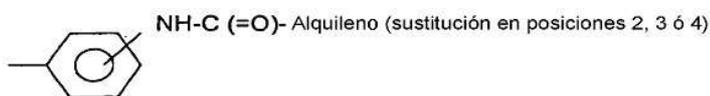
en la que R^4 significa fenileno y R^2 significa -NH- ó -NH-C(=NH)-NH-, cuando R^3 significa O=C< o bien -SO₂-, o bien en la que R^2 significa O=C< cuando R^3 significa -NH-; o bien

5



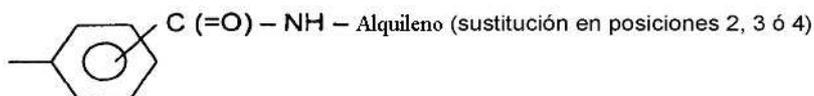
en la que R^5 significa H o un radical acilo, preferentemente un radical benciloxicarbonilo, un radical fluoren-9-ilmtoxycarbonilo o un radical benzoilo, y R^2 significa -NH- ó -NH-C(=NH)-NH-, cuando R^3 significa O=C< ó -SO₂-, o en la que R^2 significa O=C<, cuando R^3 significa -NH-; o bien

10



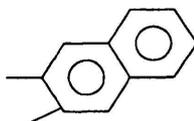
en la que alquilen significa un radical alquileo ramificado o no ramificado con 1 a 6 átomos de carbono y R^2 significa -NH- ó -NH-C(=NH)-NH-, cuando R^3 significa O=C< ó -SO₂-, o bien en la que R^2 significa O=C<, cuando R^3 significa -NH-; o bien

15



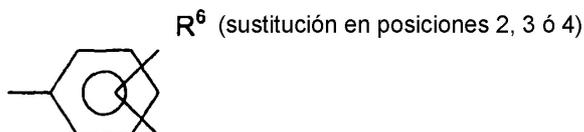
en la que alquilen significa un radical alquileo ramificado o no ramificado con 1 a 6 átomos de carbono y R^2 significa -NH- ó -NH-C(=NH)-NH-, cuando R^3 significa O=C< ó -SO₂-, o bien en la que R^2 significa O=C<, cuando R^3 significa -NH-; o bien

20



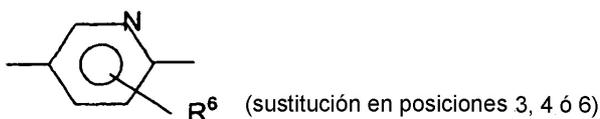
en la que R^2 significa -NH- ó -NH-C(=NH)-NH-, cuando R^3 significa O=C< ó -SO₂-, o en la que R^2 significa O=C<, cuando R^3 significa -NH-; o bien

25



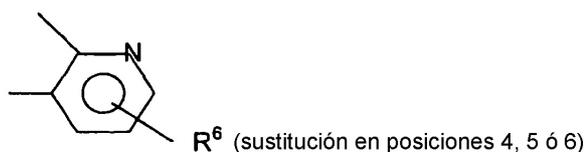
(sustitución en el anillo dependiendo de la posición de R^6), en la que R^6 significa H, NO₂, CN, halógeno o un radical acilo y R^2 significa -NH- ó -NH-C(=NH)-NH-, cuando R^3 significa O=C< ó -SO₂-, o bien en la que R^2 significa O=C<, cuando R^3 significa -NH-; o bien

30



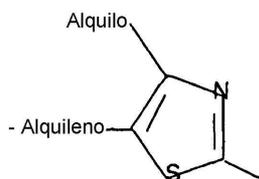
en la que R^6 significa H, NO₂, CN, halógeno o un radical acilo y R^2 significa -NH- o bien -NH-C(=NH)-NH-, cuando R^3 significa O=C< ó -SO₂-, o bien en la que R^2 significa O=C<, cuando R^3 significa -NH-; o bien

35



en la que R^6 significa H, NO_2 , CN, halógeno o un radical acilo y R^2 significa -NH- o bien -NH-C(=NH)-NH-, cuando R^3 significa O=C< ó -SO₂-, o en la que R^2 significa O=C<, cuando R^3 significa -NH-; o bien

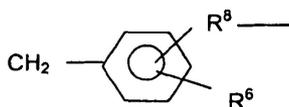
5



en la que R^2 significa -NH- ó -NH-C(=NH)-NH-, cuando R^3 significa O=C< ó -SO₂-, o bien en la que R^2 significa O=C< cuando R^3 significa -NH-.

10

De manera alternativa a ello son preferentes según la invención compuestos de fórmulas generales (1) y (2) en los que B y B' pueden ser iguales o distintos y significan un radical -R⁷- R⁸-, en el que R⁷ y R⁸ en combinación significan un radical



15

(en el que R⁷ significa el radical anterior sin R⁸ y la posición de R⁶ depende de la posición de R⁸), en la que R⁸ y R⁶ tienen los significados anteriormente indicados, es decir, en la que R⁶ significa H, NO_2 , CN, halógeno o un radical acilo y en la que R⁸ significa un enlace simple o un radical alquileo, radical cicloalquileo, radical aralquileo, radical heterocicloalquileo o radical heteroarilalquileo que contienen o no O, N ó S, sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, que preferentemente pueden presentar uno o varios grupos amino, grupos carbonilo o grupos carboxilo como grupos funcionales, o que significan un radical arileno o un radical heteroarileno no sustituido o mono sustituido o con sustitución múltiple con uno o varios anillos de cinco, seis o siete miembros.

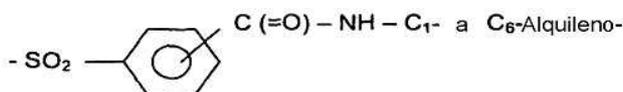
20

Son tradicionalmente compuestos preferentes de las fórmulas generales (1) y (2) aquellos en los que B y B' son iguales o distintos e independientes entre sí, significando un radical -R⁷- R⁸-, en el que R⁷ significa un radical de bencileno con un sustituyente o varios sustituyentes de la fórmula siguiente (sin R⁸) y R⁸ significa

25

- NH - ó - C₁- a C₆-alquileo -NH- en combinación con
- C(=O) - C₁- a C₆-alquileo - ó
- C(=O) - arileno - ó
- SO₂-C₁- a C₆-alquileo - ó
- SO₂ arileno - ó

30



35

(sustitución en las posiciones 2, 3 ó 4) o bien

- C(=O) - CH(NHR⁵)-R¹, en la que R¹ y R⁵ tienen los significados anteriormente indicados; o bien
- O=C< en combinación con
- NH-C₁- a C₆-alquileo - ó
- NH-arileno - ó
- NH-CH(COOH)-R¹, en la que R¹ tiene los significados anteriormente indicados; o bien
- O-C₁- a C₆-alquileo - o bien
- O-arileno- ó
- O-C₁- a C₆-alquileo-NH-C(=O)-CH(NH₂)-R¹-, en la que R¹ tiene los significados anteriormente indicados, o bien
- O-C₁- a C₆-alquileo-C(=O)-NH-CH(COOH)-R¹-, en la que R¹ tiene los significados anteriormente indicados.

40

45

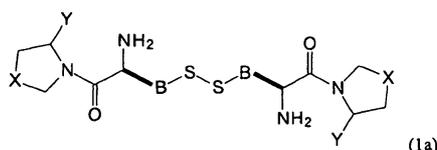
De acuerdo con la invención los compuestos de fórmula general (1) y/o (2) adoptan forma de moléculas neutras y encuentran como tales utilización según la invención. De manera alternativa a ello, los compuestos de las fórmulas

50

5 generales (1) y/o (2) pueden encontrarse también en forma de sus sales por adición de ácido con ácidos no orgánicos y/o orgánicos. Estas sales por adición de ácido, a causa de la presencia de centros básicos (principalmente de átomos básicos de nitrógeno) formarán por adición de una o varias moléculas de compuestos de ácidos H (ácidos Brönstedt-Säuren), preferentemente una molécula de un compuesto de ácidos H y proporcionan una mejor capacidad de disolución de las moléculas en medios polares tales como, por ejemplo, agua. Esta última propiedad es especialmente significativa para estos compuestos que desarrollan efectos farmacológicos.

10 En formas preferentes de realización de la invención las sales por adición de ácido son sales de ácidos aceptables farmacéuticamente y se escogen de manera ventajosa (no obstante, sin limitación para la presente invención) de los grupos que comprenden clorhidratos, trifluoroacetatos, tartratos, succinatos, formiatos y/o citratos de los compuestos de las fórmulas generales (1) o (2).

15 Compuestos especialmente preferentes y utilizables de manera ventajosa, de las fórmulas generales (1) se caracterizan por la fórmula general (1a).



20 en la que X, Y y B tienen los significados anteriormente indicados. Son utilizables de manera especialmente ventajosa y, por lo tanto, son también objeto de la invención, las sales por adición de ácido de los compuestos de la fórmula general (1a), con preferencia las sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables no orgánicos y/o orgánicos, especialmente con ácidos del grupo que se ha citado.

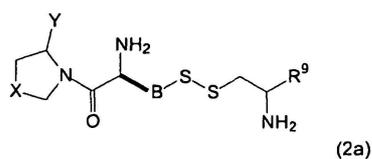
25 Compuestos muy especialmente preferentes de la fórmula general (1a) resultan de la siguiente tabla 1, sin que ello signifique limitación para la presente invención:

Tabla 1

Compuestos de ejemplo de las fórmulas generales A - B - D - B' - A' (1)				
Nr.	B	X	Y	fórmulas sintéticas
I	-CH ₂ -	-CH ₂ -	H	C ₁₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ S ₂
II	-CH ₂ -	S	H	C ₁₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ S ₄
III	-CH ₂ -	-CH ₂ -	CN	C ₁₆ H ₂₄ N ₆ O ₂ S ₂
IV	$\text{---}(\text{CH}_2)_4\text{---NH---C(=O)---CH(NH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$	S	H	C ₂₄ H ₄₆ N ₈ O ₄ S ₄
V		S	H	C ₃₂ H ₄₂ N ₈ O ₈ S ₄
VI		S	H	C ₃₀ H ₄₂ N ₈ O ₄ S ₄

30 y sus sales por adición de ácido, preferentemente sus sales por adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables no orgánicos y/o orgánicos, preferentemente del grupo de ácidos farmacéuticamente aceptables que se han citado.

Son compuestos especialmente preferentes de la fórmula general (2) y utilizables de manera ventajosa los que se caracterizan por la fórmula general (2a)



5 en la que X, Y, R⁹ y B tienen los significados anteriormente indicados y sus sales por adición de ácido, preferentemente sus sales por adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables no orgánicos y/o orgánicos, preferentemente de los ácidos aceptables farmacéuticamente del grupo antes citado.

Resultan compuestos especialmente preferentes de la fórmula general (2a) de la siguiente tabla 2, sin que ello sirva de limitación para la presente invención:

Tabla 2

Compuestos de ejemplo de las fórmulas generales A - B - D - E (2)					
Nr.	B	R ⁹	X	Y	fórmulas sintéticas
VII	-CH ₂ -		S	H	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₃ S ₃
VIII			S	H	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₃ S ₃
IX			S	H	C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O ₄ S ₃
X			S	H	C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₃
XI			S	H	C ₂₉ H ₄₂ N ₆ O ₃ S ₃
XII			S	H	C ₂₈ H ₄₀ N ₆ O ₃ S ₃
XIII			S	H	C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₃

10 y sus sales por adición de ácido, preferentemente sales por adición de ácidos no orgánicos y orgánicos aceptables farmacéuticamente.

15 La invención se refiere también a un procedimiento para la fabricación de compuestos de las fórmulas generales



y



En las mencionadas fórmulas (1) y (2) A, A', B, B', D y E tienen los significados anteriormente indicados. En el procedimiento para la fabricación de los nuevos compuestos (1) y/o (2) se procede de modo que, de acuerdo con el esquema de síntesis anteriormente indicado 1, de manera alternativa

25 - compuestos de fórmula general

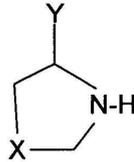


30 en la que (SG) significa un grupo protector y



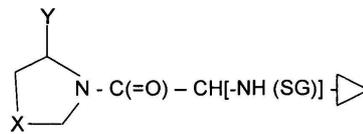
5

significa un elemento estructural de B, se transforma en un compuesto heterocíclico de fórmula general



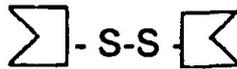
10

en la que X significa S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y significa H ó CN; el producto de condensación obtenido de fórmula



es transformado con un compuesto de fórmula general

15



en la que



20

significa un elemento estructural de B, y el producto de la reacción, con segregación de los grupos protectores (SG) se transforman en un compuesto de fórmula general A - B - D - B' - A' (1) en el que, A y A' pueden ser iguales o distintos y B y B' pueden ser iguales o distintos y en la que A, A', B, B' y D pueden tener los significados anteriormente indicados; o bien

25

-Compuestos de la fórmula general



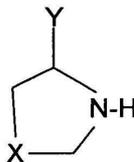
30

en la que (SG) significa un grupo protector y



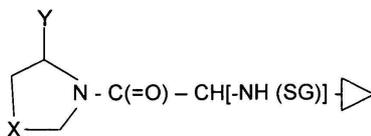
35

significa un elemento estructural de B, se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico de fórmula general



40

en la que X significa S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y significa H ó CN; el producto de condensación conseguido de fórmula



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



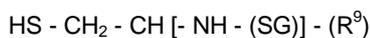
5

en la que



10

significa un elemento estructural de B, y el producto de reacción conseguido se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



15

y después de la segregación de los grupos protectores (SG) en un compuesto de fórmula general A - B - D - E (2), en la que A, B, D, y E pueden tener los significados anteriormente indicados, o bien

- un compuesto de fórmula general

20

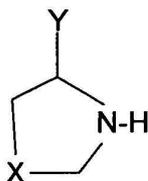


en la que (SG) significa un grupo protector,



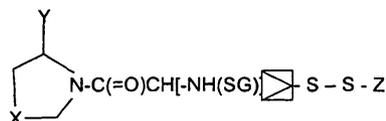
25

significa un elemento estructural de B y Z un radical que activa un grupo -S-S- para intercambio de tiol, se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico de fórmula general



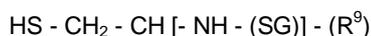
30

en la que X significa S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y significa H ó CN; el producto de condensación de fórmula



35

es convertido con un compuesto de fórmula general

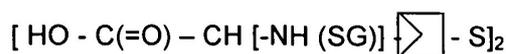


40

y después de la segregación de los grupos protectores (SG) en un compuesto de fórmula general A - B - D - E (2), en la que A, B, D y E pueden tener los significados antes indicados, o bien

- un compuesto de fórmula general

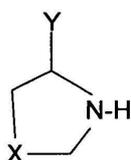
45



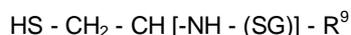
en la que SG significa un grupo protector y



5 significa un elemento estructural de B, se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico de fórmula general



10 en la que X significa S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y significa H ó CN; y el producto de reacción conseguido se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



15 en un compuesto de fórmula general A - B - D - E (2) en la que, A, B, D y E pueden tener los significados antes indicados, o bien

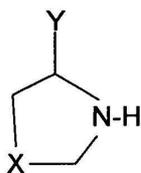
- un compuesto de fórmula general



en la que SG significa un grupo protector y



25 significa un elemento estructural de B, se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico de fórmula general

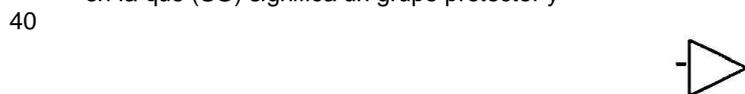


30 en la que X significa S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y significa H ó CN; y el producto de reacción conseguido con separación de los grupos protectores SG es transformado en un compuesto de fórmula general A-B-D-B'-A' (1) en la que, A y A' pueden ser iguales o distintos y B y B' pueden ser iguales o distintos y en la que A, A', B, B' y D pueden tener los significados antes indicados, o bien

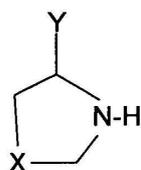
35 - Compuestos de fórmula general



en la que (SG) significa un grupo protector y

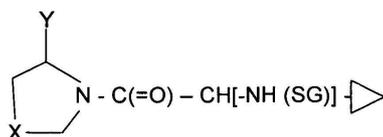


significa un elemento estructural de B, se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico de fórmula general



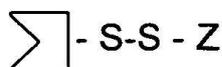
en la que X significa S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y significa H ó CN; el producto de condensación conseguido de fórmula

5



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general

10



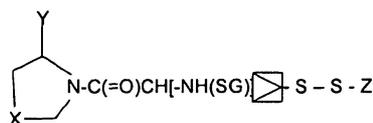
en la que

15



significa un elemento estructural de B y Z significa un radical que activa un grupo -S-S- para un intercambio de tiol y (SG) significa un grupo protector y el producto de reacción conseguido de fórmula

20



se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general



25 y después de la segregación de los grupos protectores (SG) se convierte en un compuesto de fórmula general A - B - D - E (2), en la que A, B, D y E pueden tener los significados anteriormente indicados.

30 Los grupos protectores ("SG") introducidos dentro del marco de las fases de procedimiento presentes en las etapas intermedias de síntesis de los compuestos de fórmulas generales (1) y (2), pueden ser cualesquiera grupos protectores deseados que los técnicos de síntesis orgánica conocen por su experiencia práctica y no sufren limitación alguna, según la invención. Son grupos protectores preferentes, los grupos protectores para la protección de cadenas laterales de aminoácidos, tales como, por ejemplo, grupos protectores de uretano, por ejemplo radicales de benciloxicarbonilo, radicales fluoren-9-ilmetoxicarbonilo, radicales de tert-butiloxicarbonilo, etc.

35 Los grupos Z, introducidos dentro del marco de las etapas de procedimiento presentes en etapas intermedias de síntesis de los compuestos de fórmulas generales (1) y (2), significan radicales que activan una molécula que contiene un grupo -S-S- para un intercambio de tiol, es decir, un intercambio de un grupo unido al átomo -S- contra un átomo -S- (en caso deseado dotado de un sustituyente) de otra molécula. Estos grupos son suficientemente conocidos para los técnicos del área de la síntesis orgánica y la invención no está limitada a grupos determinados que activan un intercambio de tiol. Son grupos preferentes, pero no ejemplos limitativos, los grupos 3-nitro-2-piridilo, 5-nitro-2-piridilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-nitrofenilo, metoxicarbonilo ó N-metil-N-fenilcarbamoilo.

45 Los símbolos utilizados en el esquema de reacción general para la síntesis de los compuestos de fórmulas generales (1) y (2), así como en las descripciones siguientes de las etapas del proceso que conducen a compuestos de fórmulas generales (1) y (2),



significan elementos estructurales de los radicales B o bien B' en los compuestos de fórmulas generales (1) y (2).

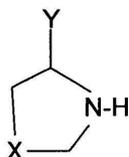
Con el término "elementos estructurales" comprenderá a este respecto que los radicales B o bien B' están constituidos a base de partes de moléculas con el correspondiente grupo reactivo, que en el ámbito de una síntesis orgánica son unidas con la unión covalente entre ambos grupos reactivos, que por esta razón son elementos de unión adyacentes en la nueva molécula constituida. De modo especial, pero no como ejemplos limitativos para dichos elementos estructurales, se pueden citar un grupo carboxilo y un grupo hidroxilo en una segunda molécula, que bajo formación de una agrupación éster con segregación de agua quedan unidas, o un grupo carboxilo en una molécula y un grupo amino en una segunda molécula, que con constitución de un grupo amido se unen con segregación de agua. Esto es simbolizado por la unión de ambos símbolos indicados anteriormente a la izquierda formando el símbolo indicado en la derecha.

De manera especialmente ventajosa, los compuestos (1) y/o (2) se pueden fabricar, según procedimientos que se han indicado en los siguientes esquemas de síntesis 2 a 17:

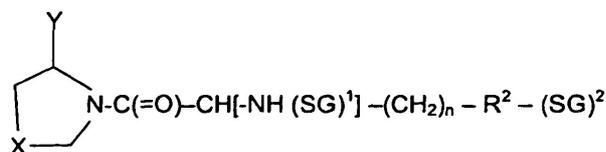
Un compuesto de fórmula general



en la que (SG)¹ significa un grupo protector para el grupo amino, (SG)² significa un grupo protector en el sustituyente R² y R² y n pueden tener los significados antes indicados u otros significados especiales, se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico de fórmula general



en la que X significa S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y significa H ó CN; el producto de condensación conseguido de fórmula

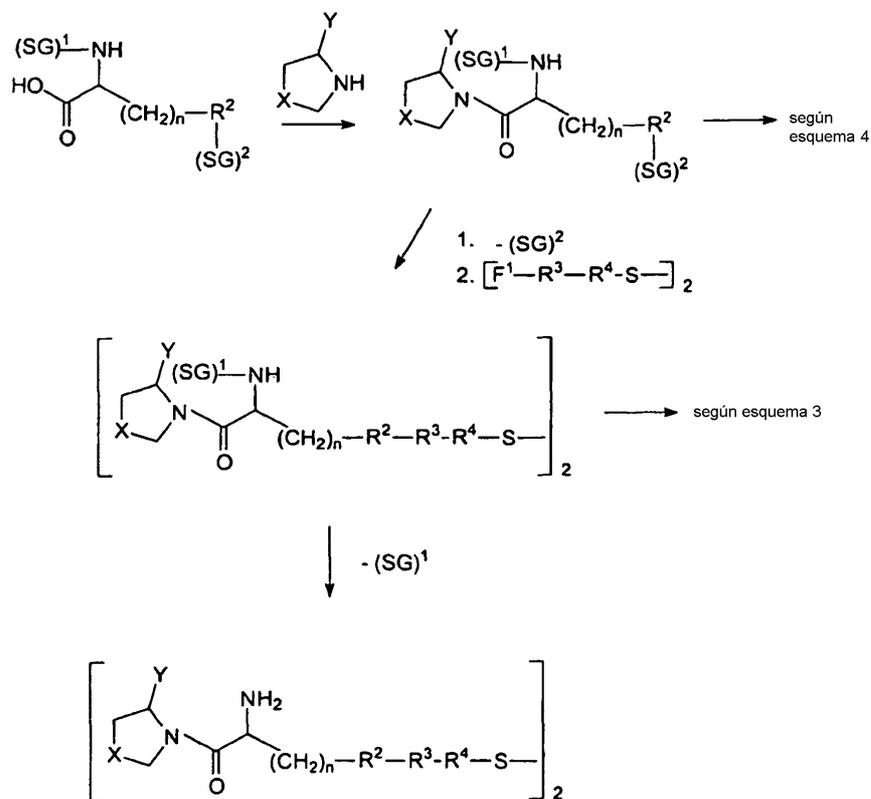


se hace reaccionar, después de segregación de los grupos protectores (SG)² con un compuesto de fórmula general



en la que R³ y R⁴ pueden tener unos significados anteriormente indicados y significados especiales y F¹ significa una parte de un grupo funcional que puede reaccionar con una parte de otro grupo funcional y el producto de reacción conseguido será transformado con segregación del grupo protector (SG)¹ en un compuesto de fórmula general A - B - D - B' - A' (1), en la que A y A' pueden ser iguales o distintos y B y B' pueden ser iguales o distintos, y en la que A, A', B, B' y D pueden tener los significados antes indicados; en el caso del siguiente esquema de reacción 2, A y A' son iguales y significan el compuesto heterocíclico antes indicado que contiene X e Y con un grupo carbonilamino unido al nitrógeno; B y B' son también iguales y significan la agrupación de la fórmula -(CH₂)_n-R²-R³-R⁴- con el significado general antes indicado o significado especial para n, R², R³ y R⁴ y D significa -S-S-.

Esquema 2
 Síntesis de compuestos simétricos **A-B-D-B-A (1)**
 con **B = -(CH₂)_n-R²-R³-R⁴-**



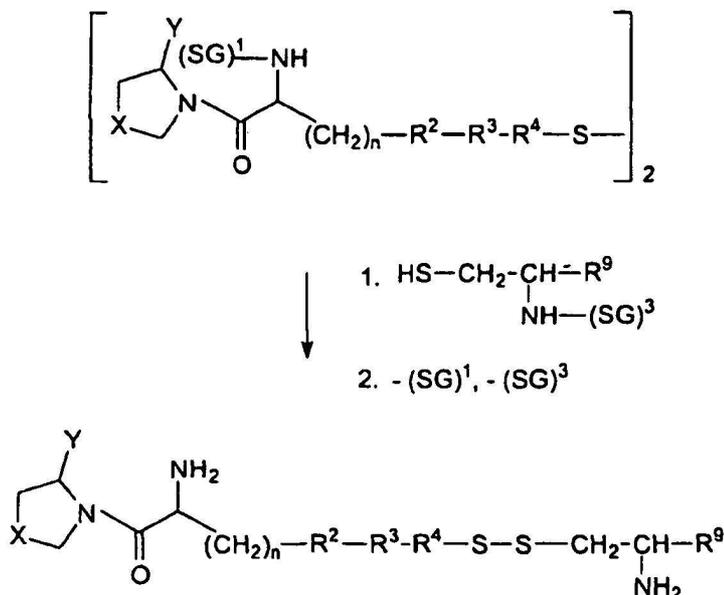
5 Los grupos protectores $(SG)^1$ y $(SG)^2$ son en general grupos protectores tal como conoce el experto en el área de síntesis orgánica para la protección temporal de determinados grupos en moléculas orgánicas y son preferentemente grupos protectores de uretano, que son utilizados habitualmente, por ejemplo, como grupos protectores de aminoácidos. Son ejemplos no limitativos un radical benciloxicarbonilo, un radical fluoren-9-ilmetoxicarbonilo o un radical tert-butiloxicarbonilo.

10 Con utilización de las primeras etapas de reacción del esquema de reacción 2 que se ha mostrado, partiendo del dímero producido por la conversión con el compuesto de fórmula $[F^1-R^3-R^4-S]_2$, mediante conversión con un compuesto de fórmula general $HS-CH_2-CH(R^9)-NH(SG)^3$, en la que R^9 tiene el significado general anteriormente indicado y significado especial y $(SG)^3$ es un grupo protector para el grupo amino, con segregación del grupo protector $(SG)^3$ se pueden conseguir compuestos asimétricos de fórmula A - B - D - E (2), tal como muestra el siguiente esquema de reacción.

15

Esquema 3

Síntesis de compuestos asimétricos **A-B-D-E**
con **B = -(CH₂)_n-R²-R³-R⁴-**



5 En el compuesto asimétrico conseguido de fórmula general A - B - D - E (2), A tiene el significado del compuesto heterocíclico que contiene X e Y anteriormente indicado con un radical α -aminocarbonilo unido al nitrógeno; B significa la agrupación de fórmula $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^2-\text{R}^3-\text{R}^4-$ con los significados generales o especiales anteriormente indicados para n, R², R³ y R⁴, D significa -S-S- y E significa la agrupación $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{R}^9$, en la que R⁹ tiene los significados generales y especiales anteriormente indicados.

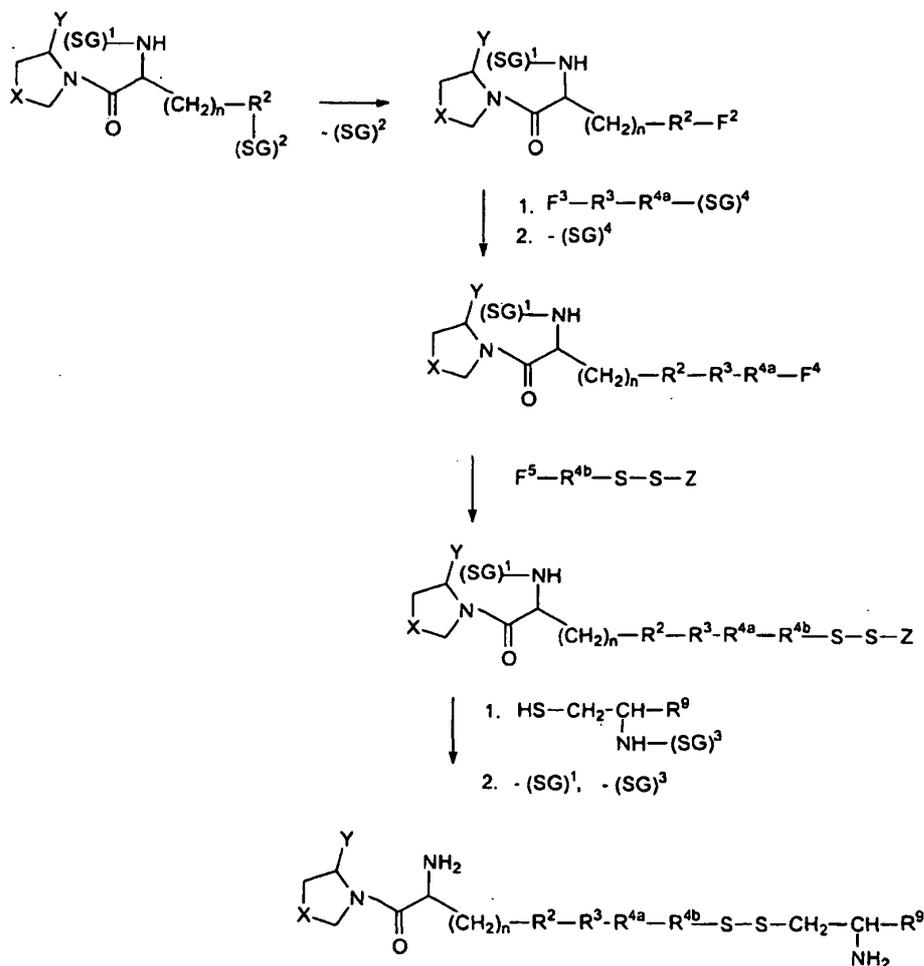
10 En una segunda ruta de síntesis para compuestos asimétricos, partiendo de la primera etapa intermedia del esquema de reacción anterior 2, se constituye el radical B en varias etapas de reacción consiguiendo el mismo producto final que en la reacción del esquema de reacción 3, tal como resulta del siguiente esquema de reacción 4.

15 La primera etapa intermedia que se ha indicado (ver esquema de reacción 2) se transformará mediante segregación del grupo protector (SG)² en un compuesto con el grupo de partida apropiado F² para la siguiente reacción con el compuesto de fórmula general F³ - R³ - R^{4a} - (SG)⁴; en la que F² y F³ significan partes de grupos funcionales (de partida), R³ tiene el significado general y especial antes indicado, R^{4a} significa una parte del grupo R⁴ y (SG)⁴ es un grupo protector. Finalmente, después de la segregación se transforma en un grupo de partida F⁴ apropiado para la siguiente reacción. La conversión con un compuesto de fórmula general F⁵ - R^{4b} - S - S - Z en la que F⁵ significa un grupo de partida funcional apropiado, R^{4b} significa una segunda parte de R⁴ y Z es un radical que activa la molécula para un intercambio de tiol y la transformación final con el tiol de fórmula general HS - CH₂ - CH(R⁹) - NH(SG)³ conducen a la segregación de ambos grupos protectores (SG)¹ y (SG)³ al compuesto asimétrico de fórmula general A - B - D - E (2) en la que A significa el compuesto heterocíclico anteriormente explicado que contiene X e Y con un radical α -aminocarbonilo unido al nitrógeno; B significa la agrupación de fórmula $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^2-\text{R}^3-\text{R}^4-$ con los significados generales o especiales antes indicados para n, R², R³ y R⁴, D significa -S-S- y E significa la agrupación $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{R}^9$, en la que R⁹ presenta las significaciones anteriormente explicadas de tipo general y especiales.

25

Esquema 4

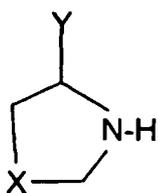
Síntesis de compuestos asimétricos **A-B-D-E**
con **B = -(CH₂)_n-R²-R³-R⁴-**



En el esquema de reacción 4 que se ha indicado $(\text{SG})^1$, $(\text{SG})^2$, $(\text{SG})^3$ y $(\text{SG})^4$ significan de modo general grupos protectores tal como conoce el experto en el área de síntesis orgánica para la protección temporal de determinados grupos en moléculas orgánicas y son preferentemente grupos protectores de uretano, que son utilizados por ejemplo habitualmente como grupos protectores de aminoácidos. Son ejemplos no limitativos un radical de benciloxicarbonilo, un radical fluoren-9-ilmetoxicarbonilo o un radical tert-butiloxicarbonilo.

Los radicales F^2 , F^3 , F^4 y F^5 son partes de grupos funcionales y son adecuados en especial a partir de grupos de partida segregables de la molécula, tales como por ejemplo -H, -OH, -Cl etc..., Z significa radicales que en una molécula que contiene grupos -S-S- activan un intercambio de tiol, es decir, un intercambio de un grupo unido al átomo S contra un átomo S (en caso deseado dotado de un sustituyente) de otra molécula. Estos grupos son conocidos suficientemente por el experto del área de síntesis orgánica y la invención no está limitada a grupos determinados que activan un intercambio de tiol. De manera preferente son grupos a título de ejemplo pero no limitativos, los grupos 3-nitro-2-piridilo, 5-nitro-2-piridilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-nitrofenilo, metoxicarbonilo o N-metil-N-fenilcarbamoilo. En el esquema anterior, los radicales R^{4a} y R^{4b} significan conjuntamente el radical R^4 con los significados generales y especiales antes indicados.

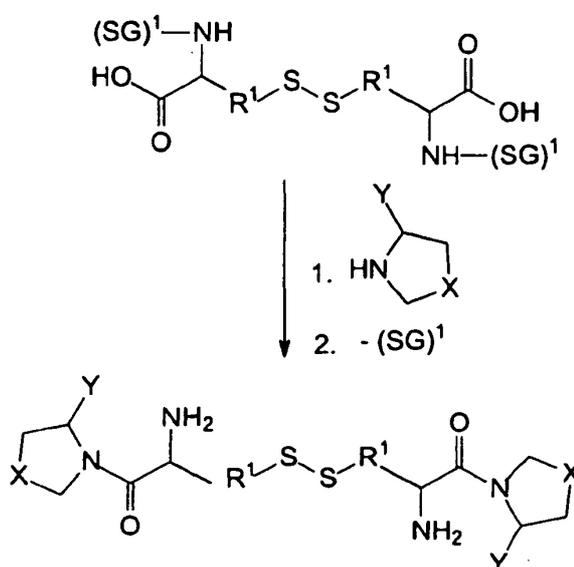
El compuesto de partida del siguiente esquema de reacción 5 en el que R^1 tiene el significado que se ha indicado de manera general y en detalle se puede convertir directamente con el compuesto heterocíclico anteriormente indicado de fórmula general



con segregación del grupo protector (SG)¹ en compuestos simétricos de fórmula general A - B - D - B' - A' (1) siendo B=R¹, en la que X, Y y (SG)¹ tienen los significados generales y especiales antes indicados:

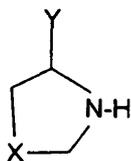
5

Esquema 5
Síntesis de compuestos simétricos **A-B-D-B-A (1)**
con **B = R¹**)



De la anterior ruta de reacción se puede conseguir, por ejemplo, un producto final en el que Y significa CN, de manera que se realiza la siguiente reacción con el compuesto heterocíclico

10

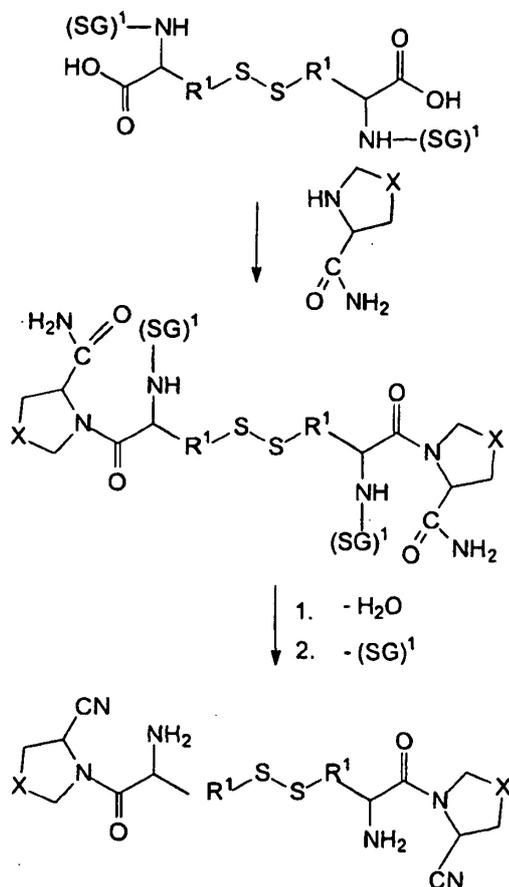


en el que Y significa -C(=O) -NH₂ y el producto simétrico de reacción, en el que Y significa igual que antes -C(=O) -NH₂, presenta condiciones en las cuales el grupo carbonilamino se transforma con separación de agua en un radical ciano. Esta reacción procede del siguiente esquema de reacción 5a:

15

Esquema 5a

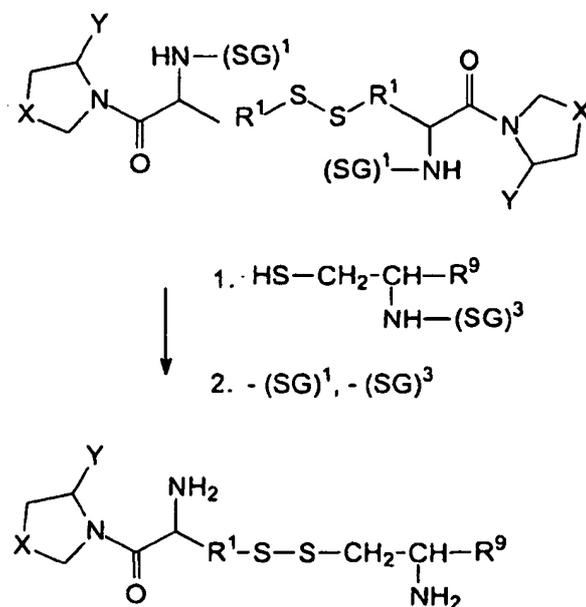
Compuestos simétricos de síntesis **A - B - D - B - A**
con **Y = CN**



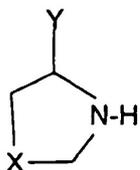
5 Los compuestos asimétricos de fórmula general A - B - D - E, en la que B significa R¹ y R¹ tiene los significados generales y especiales indicados anteriormente se pueden conseguir del producto de reacción con protección N del esquema de reacción 5 (ver esquema) mediante conversión con un compuesto de tiol de fórmula general HS-CH₂-CH [-NH(SG)³]-R⁹ y segregación de los grupos protectores tal como se ha mostrado en el esquema de reacción 6:

Esquema 6

Síntesis de compuestos asimétricos **A-B-D-E (2)**
con **B = R¹**



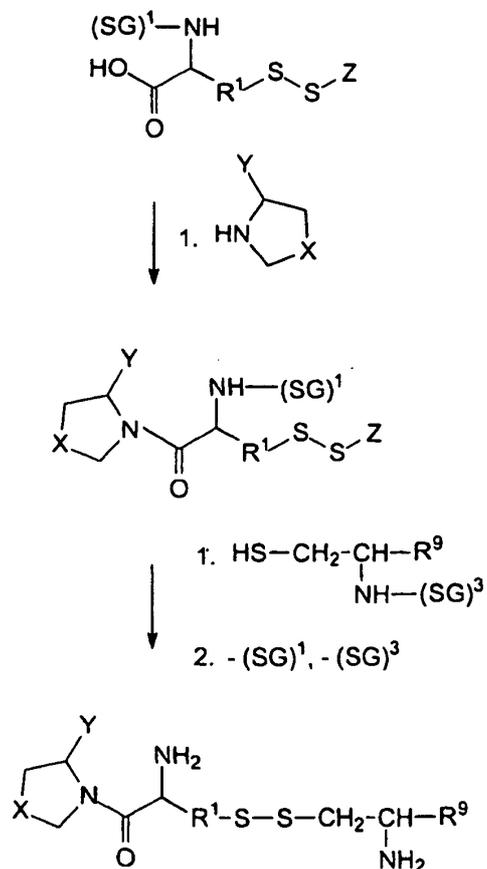
- 5 Los mismos compuestos asimétricos A - B - D - E (2) con $\text{B}=\text{R}^1$ como en el esquema de reacción 6 se pueden conseguir también por la ruta de síntesis indicada en el esquema de reacción 7, en la que el compuesto de partida es convertido en primer lugar con el compuesto heterocíclico.



- 10 La siguiente conversión con el compuesto de tior de fórmula general $\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}[-\text{NH}(\text{SG})^3]-\text{R}^9$ y segregación de los grupos protectores $(\text{SG})^1$ y $(\text{SG})^3$ lleva igualmente a los compuestos asimétricos A - B - D - E (2) en los que R^1 puede tener los significados generales y especiales antes indicados.

Esquema 7

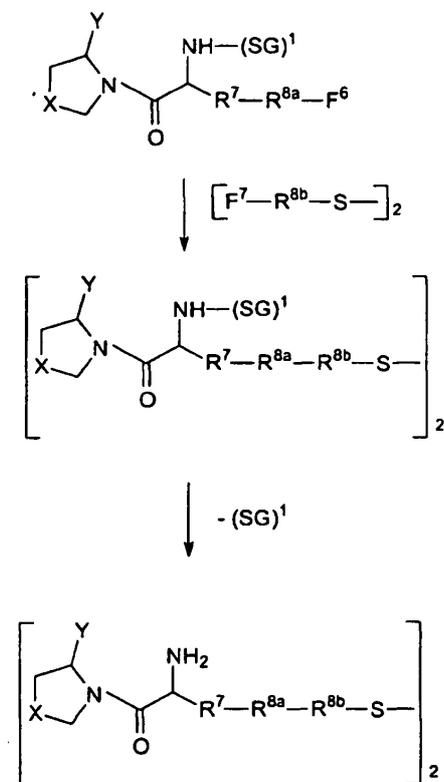
Compuestos asimétricos de síntesis **A-B-D-E (2)**
con **B = R¹**



5 Los siguientes esquemas de síntesis 8 y 9 muestran rutas para la síntesis de compuestos simétricos A - B - D - B - A (1) con $B = -R^7 - R^8 -$ (esquema 8) y, partiendo del producto de la reacción del esquema 8 con protección de N, para la síntesis de compuestos asimétricos de A - B - D - E (2) por rutas de síntesis que son similares a las anteriormente descritas:

Esquema 8

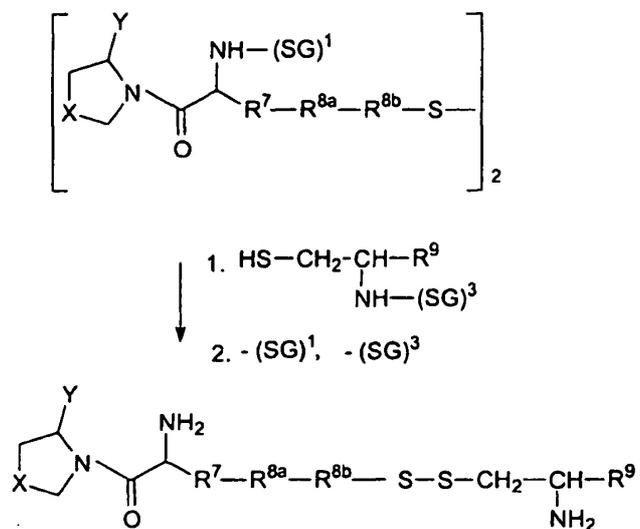
Síntesis de compuestos simétricos **A-B-D-B-A (1)**
con **B = -R⁷-R⁸-**



5

Esquema 9

Síntesis de compuestos asimétricos **A-B-D-E (2)**
con **B = -R⁷-R⁸-**

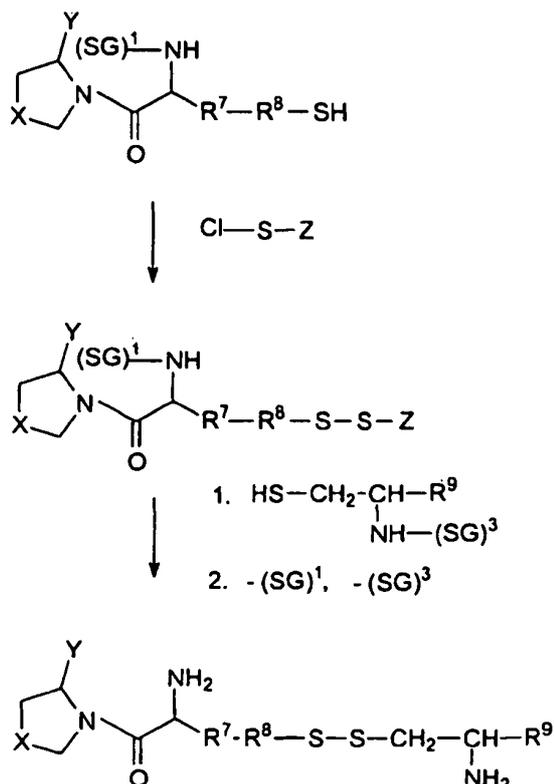


En los esquemas de reacción 8 y 9, los radicales R^{8a} y R^{8b} significan radicales que se unen en R⁸ en una segunda etapa de síntesis.

Otras dos rutas de síntesis, que conducen a los compuestos no simétricos que se pueden conseguir también mediante las síntesis del esquema de reacción 9, A - B - D - E (2) con B= -R⁷ -R⁸- y que son comparables con las reacciones de síntesis ya descritas, se mostrarán en los siguientes esquemas de síntesis 10 y 11:

5

Esquema 10
Síntesis de compuestos asimétricos **A-B-D-E (2)**
con **B = -R⁷-R⁸ -**

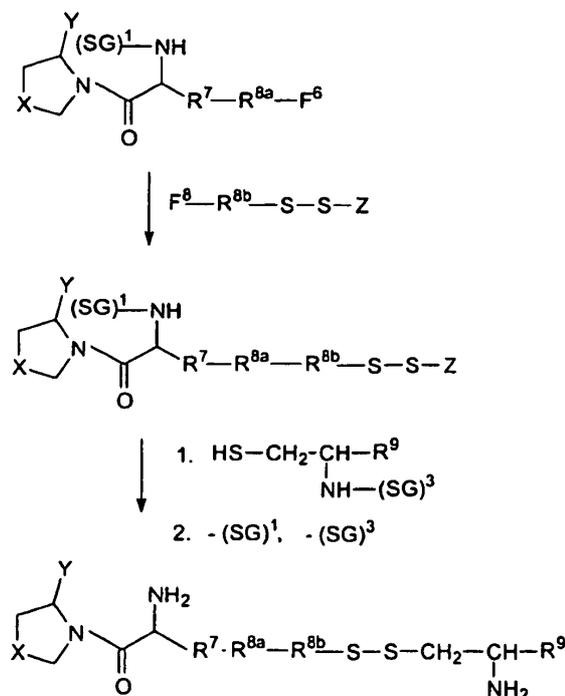


En todos los esquemas de reacción que se han facilitado, los radicales F², F³, F⁴, F⁵ y F⁶ son partes de grupos funcionales y son especialmente apropiados, partiendo de los grupos de partida separables de la molécula, tales como por ejemplo -H, -OH, -Cl etc...., Z significa radicales que activan una molécula que contiene un grupo -S-S- para un intercambio de tiol, es decir, un intercambio de un grupo unido al átomo S contra un átomo S de otra molécula (en caso deseado dotado de sustituyentes). Estos grupos son bien conocidos del experto del área de síntesis orgánica y la invención no está limitada a grupos determinados que activan un intercambio de tiol. Son ejemplos preferentes, pero no limitativos, los grupos 3-nitro-2-piridilo, 5-nitro-2-piridilo, 2-, 3- ó 4- piridilo, 2-nitrofenilo, metoxicarbonilo o N-metil-N-fenilcarbamoilo. En el esquema anterior, los radicales R^{4a} y R^{4b} significan conjuntamente el radical R⁴ y los radicales R^{8a} y R^{8b} significan conjuntamente el radical R⁸, ambos con los significados generales y especiales anteriormente indicados.

10

15

Esquema 11

Síntesis de compuestos asimétricos **A-B-D-E (2)**
con **B = -R⁷-R⁸-**

Las reacciones mencionadas anteriormente e indicadas en los esquemas de reacción con respecto a los compuestos, según la invención, con la fórmula general (1) y (2) se llevan a cabo según procedimientos en sí conocidos en condiciones bien conocidas por el experto en síntesis orgánica y no requieren más explicación al respecto. Los disolventes típicos que se han utilizado son disolventes orgánicos polares o mezclas de estos disolventes. En especial, puede tratarse de éter tal como THF, éster tal como éster etílico del ácido acético o DMF, sin que la invención quede limitada a ello. La temperatura de reacción depende de la conversión a llevar a cabo y del disolvente utilizado, pero habitualmente se sitúa en el rango de -20° C hasta 50° C, preferentemente entre 10° C y 40° C.

Los compuestos, según la invención, con las fórmulas generales (1) y (2) se obtienen durante su síntesis, según uno de los procedimientos descritos anteriormente, especialmente cuando se trata de su caracterización exacta y la subsiguiente utilización en un medio acuoso, en forma de sales de adición de ácido. Para la caracterización y posterior utilización de los compuestos con las fórmulas generales (1) y (2) se genera preferentemente sales de adición de ácido mediante determinados ácidos orgánicos e inorgánicos, fisiológicamente (es decir farmacológicamente y/o cosméticamente) aceptables. En realizaciones preferentes de la invención se elaboran como sales de adición de ácido, sales de ácidos farmacéuticamente aceptables del grupo formado por hidrocioruros, trifluoracetatos, tartratos, succinatos, formiatos y/o citratos de los compuestos, según las fórmulas generales (1) o (2).

Los compuestos descritos anteriormente en general (por medio de las fórmulas (1) y (2)) y detalladamente que pueden ser elaborados, por ejemplo, según uno de los procedimientos descritos anteriormente, sin que la elaboración de los compuestos quede limitada a los procedimientos mencionados anteriormente, pueden ser utilizados para múltiples fines. La invención ha descubierto sorprendentemente que los compuestos pueden utilizarse en el ámbito de la medicina. En especial se ha descubierto que los nuevos compuestos, según la invención, son ellos mismos inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV o de enzimas con una acción enzimática semejante y de la alanil-aminopeptidasa N o de enzimas con una acción enzimática semejante.

En realizaciones preferentes de la invención, los compuestos pueden ser utilizados con éxito como precursores de inhibidores o como promedicamento de inhibidor. Para la definición de los términos "inhibidor", "precursor" y "promedicamento" se hace referencia a las definiciones indicadas anteriormente.

Otros compuestos preferentes, según la invención, sirven para ser utilizados como promedicamentos para inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPIV) y para peptidasas con una acción enzimática semejante, así como de las alanil-aminopeptidasas N (APN) y de las peptidasas con una acción enzimática semejante. Entre estos compuestos son todavía más preferentes aquellos que sirven para ser utilizados como promedicamentos para inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPIV) y de la alanil-aminopeptidasa N (APN). Sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos, según la invención, pueden reaccionar en condiciones fisiológicas o patológicas, en especial en condiciones reductoras, tal como se presentan en células y tejidos, para dar lugar a compuestos que son inhibidores altamente eficaces para la dipeptidilpeptidasa IV (DPIV) y para las peptidasas con una acción enzimática semejante. De acuerdo con la invención, uno de los nuevos compuestos, según las fórmulas (1) y (2) indicadas anteriormente puede ser utilizado conforme a la descripción general o específica, o bien se pueden utilizar varios de los compuestos mencionados de forma combinada, pudiendo las combinaciones de varios compuestos comprender varios compuestos según la fórmula general (1) o varios compuestos según la fórmula general (2), o bien pueden comprender varios compuestos que son elegidos a discreción entre el grupo de compuestos según las fórmulas generales (1) y (2) en combinación. Resulta preferente utilizar únicamente uno de los compuestos según las fórmulas generales (1) ó (2).

La invención se refiere también a la utilización de un compuesto o varios compuestos, pero como mínimo de un compuesto, muy preferentemente, exactamente un compuesto según las fórmulas generales (1) y/o (2), de acuerdo con la descripción general detallada, indicada anteriormente, para elaborar un medicamento para la profilaxis y terapia de enfermedades con una respuesta inmunitaria excesiva o de génesis inflamatoria, incluida la arteriosclerosis, enfermedades neuronales, daños cerebrales, enfermedades de la piel, enfermedades tumorales y enfermedades causadas por virus, así como diabetes de tipo II.

La invención se refiere además a la utilización de un compuesto o varios compuestos, pero como mínimo de un compuesto, muy preferentemente exactamente un compuesto según las fórmulas generales (1) y/o (2), de acuerdo con la descripción general detallada, indicada anteriormente, para elaborar un medicamento o una preparación cosmética para la profilaxis y terapia de enfermedades con una respuesta inmunitaria excesiva o de génesis inflamatoria, incluida la arteriosclerosis, enfermedades neuronales, daños cerebrales, enfermedades de la piel, enfermedades tumorales y enfermedades causadas por virus, así como diabetes de tipo II.

Según realizaciones preferentes de la invención, se utilizan los compuestos según las fórmulas generales (1) y/o (2) en general, y de forma preferente los compuestos según las dos tablas precedentes, individualmente o en combinación, o también se utilizan composiciones farmacéuticas o cosméticas que incluyen uno o varios de los compuestos mencionados para la profilaxis y la terapia de enfermedades tales como, por ejemplo, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y otras enfermedades autoinmunes, así como enfermedades inflamatorias, asma bronquial y otras enfermedades alérgicas, enfermedades de la piel y de la mucosa, por ejemplo, psoriasis, acné, así como enfermedades dermatológicas con hiperproliferación y estados alterados de diferenciación de fibroblastos, enfermedades benignas, fibrosantes y esclerosantes de la piel y estados de hiperproliferación fibroblástica maligna, enfermedades neuronales agudas tal como, por ejemplo daños cerebrales causados por isquemia tras un ictus isquémico o hemorrágico, trauma craneoencefálico, parada cardíaca, ataque cardíaco o como consecuencia de intervenciones quirúrgicas en el corazón, de enfermedades neuronales crónicas, por ejemplo, de Alzheimer, de la enfermedad de Pick, de parálisis supranuclear progresiva, de degeneración corticobasal, de demencia frontotemporal, de Parkinson, en especial, de parkinsonismo ligado al cromosoma 17, de Morbus Huntington, de enfermedades causadas por priones y de esclerosis lateral amiotrófica, de arterosclerosis, de inflamación arterial, de reestenosis de stent, de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), de tumores, de formación de metástasis, de carcinoma de próstata, de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y de sepsis y estados similares a la sepsis, así como de diabetes de tipo II.

Según otra realización preferente de la invención, se utilizan los compuestos según las fórmulas generales (1) y/o (2) en general, y de forma preferente, los compuestos según las dos tablas anteriores individualmente o en combinación, o también se utilizan las composiciones farmacéuticas o cosméticas que incluyen uno o varios de los compuestos mencionados para la profilaxis y la terapia del rechazo de tejidos y células trasplantadas. Como ejemplo de una aplicación de este tipo se puede indicar la utilización de un compuesto o varios de los compuestos mencionados anteriormente o de una composición farmacéutica que incluye uno o varios de los compuestos mencionados en células, tejidos y órganos alogénicos o xenogénicos trasplantados, tales como trasplantes de riñón, de corazón, de hígado, de páncreas, de piel o de células madre, así como enfermedades de injerto contra huésped.

Según otra realización preferente de la invención, se utilizan los compuestos según las fórmulas generales (1) y/o (2) en general y de forma preferente, los compuestos según las dos tablas anteriores individualmente o en combinación, o también se utilizan las composiciones farmacéuticas o cosméticas que incluyen uno o varios de los compuestos mencionados para la profilaxis y la terapia de reacciones de rechazo o reacciones inflamatorias en o debido a objetos médicos ("medical devices") implantados en el organismo. Puede tratarse, por ejemplo, de "stents", implantes articulares (implantes de rodilla, implantes de cadera), implantes óseos, marcapasos cardíacos u otros implantes. Según otra realización preferente de la invención, se utilizan los compuestos según las fórmulas generales (1) y/o (2) en general, y de forma preferente, los compuestos según las dos tablas precedentes individualmente o en combinación, o también se utilizan las composiciones farmacéuticas o cosméticas que incluyen

uno o varios de los compuestos mencionados de tal manera que el/los compuesto(s) o la(s) composición(es) son aplicados en forma de recubrimientos o humectación sobre el objeto o los objetos o que, como mínimo, uno de los compuestos o una de las composiciones es añadido al material del objeto / de los objetos. También en este caso se puede naturalmente administrar de forma local o sistémica, como mínimo, uno de los compuestos o una de las composiciones - en su caso, de forma escalonada en el tiempo o de forma paralela.

Del mismo modo que se ha descrito anteriormente, y para los fines comparables o para la profilaxis y la terapia de las enfermedades y de los estados mencionados anteriormente a título de ejemplo, pero no concluyente, los compuestos según las fórmulas generales (1) y (2) pueden ser utilizados de forma general y los compuestos, según las dos tablas anteriores en realizaciones preferentes, así como las composiciones farmacéuticas y cosméticas descritas a continuación que contienen los compuestos mencionados, individualmente o combinando varios de ellos para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades o los estados mencionados anteriormente. Éstas pueden incluir los compuestos mencionados en las cantidades indicadas a continuación, en su caso juntamente con portadores, coadyuvantes y/o aditivos.

En realizaciones preferentes, la utilización de los compuestos, según las susodichas fórmulas generales (1) y/o (2) comprende aquellos casos en los que el/los compuesto(s) utilizado(s) genera(n), como mínimo, un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV (DPIV) y peptidasas con una acción enzimática semejante, así como de la alanil-aminopeptidasa N (APN) y peptidasas con una acción enzimática semejante. Una generación de, como mínimo, un inhibidor de este tipo, preferentemente de dos o más inhibidores de este tipo, muy preferentemente de un inhibidor o de dos inhibidores a partir de un compuesto conduce a una especificidad sorprendente de la aplicación de los compuestos, según la invención, en el ámbito sanitario, especialmente como inhibidores de una enzima o de varias enzimas de los grupos indicados anteriormente.

Según otra realización preferente, la utilización de uno o de varios de los compuestos, según las susodichas fórmulas generales (1) y/o (2), o de las preparaciones cosméticas o farmacéuticas que incluyen como mínimo uno de los compuestos según las fórmulas generales (1) y/o (2) da lugar a como mínimo un inhibidor, preferentemente a un inhibidor o a dos inhibidores de enzimas del grupo indicado anteriormente en condiciones reductoras, en especial cuando las condiciones reductoras se dan en el lugar en el que el/los compuesto(s) que se genera(n) despliega(n) su acción farmacológica.

Con "condiciones reductoras" se entiende en este contexto las condiciones de una reacción química en las que el compuesto o los compuestos, según la fórmula general (1) o el compuesto o los compuestos, según la fórmula general (2) o un compuesto o varios compuestos, según las fórmulas generales (1) y (2) combinadas está(n) expuesto(s) a condiciones de reacción en el lugar de la acción, en los que un donador de electrones pone a disposición electrones para ser recogidos por el/los compuesto(s), según las fórmulas generales (1) y/o (2). Tal como se ha descubierto, según la invención, los compuestos según las fórmulas generales (1) y/o (2) son convertidos, en condiciones reductoras con disociación del puente -S-S- o -Se-Se- que está representada por D en las fórmulas generales (1) y (2), en dos componentes con el grupo terminal -SH- o -SeH-.

No tiene importancia vital para la invención cómo se producen las condiciones de reacción fisiológicas reductoras, mientras conduzcan a la generación fiable de las correspondientes moléculas con un grupo terminal -SH- o -Se-. Los compuestos, según la invención, se encuentran regularmente con exactamente las condiciones que conllevan la generación in vitro de los compuestos adecuados como inhibidores de las enzimas indicadas anteriormente.

Las cantidades de, como mínimo, uno de los compuestos, según las fórmulas generales (1) y/o (2) en general o de los compuestos, según las dos tablas anteriores, se sitúan en el marco de la utilización, según la invención, en el rango de 0,01 hasta 1000 mg de, como mínimo, un compuesto según las fórmulas generales (1) y/o (2) por unidad de administración, preferentemente en el rango de 0,1 y 100 mg por unidad de administración.

En el marco de la utilización, según la invención, una administración de, como mínimo, un compuesto según las fórmulas generales (1) y/o (2) puede llevarse a cabo por cualquier vía en sí conocida por un experto en la materia que tiene los conocimientos habituales en esta materia técnica. La administración de los compuestos, según las fórmulas generales (1) y/o (2) en general y, de forma más preferente, de los compuestos según las dos tablas anteriores o de las preparaciones farmacéuticas o cosméticas que incluyen uno o varios de los compuestos indicados anteriormente conjuntamente con los portadores, coadyuvantes y/o aditivos habituales, se realiza, por un lado, como aplicación tópica en forma de, por ejemplo, cremas, ungüentos, pastas, geles, soluciones, sprays, liposomas y nonosomas, mixturas a agitar, formulaciones "pegiladas", matrices de depósito degradables (es decir que pueden ser degradadas en condiciones fisiológicas), apósitos hidrocoloides, parches, microesponjas, prepolímeros y nuevos sustratos de soporte similares, inyección a chorro u otras bases/otros vehículos dermatológicos, incluidas las aplicaciones por vía instilativa y, por otro lado, como aplicación sistémica para su administración oral, transdérmica, intervenosa, subcutánea, intracutánea, intramuscular, intratecal mediante recetas adecuadas o mediante una galénica adecuada, es decir por ejemplo mediante comprimidos, grageas, pastillas para chupar, cápsulas, aerosoles, sprays, soluciones emulsiones y suspensiones.

La invención se refiere también a la utilización de un compuesto, según las fórmulas generales (1) o (2) en un

procedimiento para la inhibición tanto de la actividad de la alanil-aminopeptidasa N o de peptidasas con una acción enzimática semejante, como también de la actividad de la dipeptidilpeptidasa IV o de peptidasas con una acción enzimática semejante, y en concreto, individualmente o combinada con otros inhibidores de la alanil-aminopeptidasa N o inhibidores de peptidasas con una acción enzimática semejante y/o con otros inhibidores de la DPIV o inhibidores de peptidasas con una acción enzimática semejante mediante la administración de, como mínimo, un compuesto, según las fórmulas generales (1) y/o (2) o de una composición farmacéutica o cosmética que incluye, como mínimo, un compuesto según las fórmulas generales (1) y/o (2), de acuerdo con la descripción detallada anteriormente en una cantidad necesaria para la inhibición de la actividad enzimática. Las cantidades de uno de los compuestos, según las fórmulas generales (1) y/o (2) en general o de los compuestos, según las dos tablas anteriores se sitúan, tal como se ha indicado anteriormente, en el rango de 0,01 hasta 1000 mg de como mínimo un compuesto por unidad de administración, preferentemente en el rango de 0,1 hasta 100 mg por unidad de administración.

Además, la invención se refiere también a la utilización de un compuesto, según las fórmulas generales (1) o (2), en un procedimiento para influir tópicamente tanto en la actividad de la alanil-aminopeptidasa N o de peptidasas con una acción enzimática semejante, como también en la actividad de la dipeptidilpeptidasa IV o de peptidasas con una acción enzimática semejante, y en concreto, individualmente o combinada con otros inhibidores de la alanil-aminopeptidasa N o inhibidores de peptidasas con una acción enzimática semejante y/o con otros inhibidores de la DPIV o inhibidores de peptidasas con una acción enzimática semejante mediante la administración de, como mínimo, un compuesto según las fórmulas generales (1) y/o (2) o de una composición farmacéutica o cosmética, de acuerdo con la descripción detallada a continuación en una cantidad necesaria para poder influir en la actividad enzimática. También en estos casos, las cantidades del compuesto o de los compuestos, según las fórmulas generales (1) y/o (2), se sitúan en el rango indicado anteriormente.

La invención se refiere también a la utilización de un compuesto, según las fórmulas generales (1) o (2), en un procedimiento para generar, como mínimo, un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV (DPIV) y de peptidasas con una acción enzimática semejante, así como de la alanil-aminopeptidasa N (APN) y de peptidasas con una acción enzimática semejante a partir de, como mínimo, un compuesto, según las fórmulas generales (1) y (2). El procedimiento, según la invención, comprende la etapa de exponer, como mínimo, un compuesto según las fórmulas generales (1) y (2), de acuerdo con la descripción anterior, a condiciones reductoras. Tal como ya se ha explicado anteriormente, no se ponen condiciones limitativas al experto en la materia en lo que se refiere a las condiciones reductoras durante la conversión de, como mínimo, uno de los compuestos según las fórmulas generales (1) y/o (2) que pueden considerarse también como etapas intermedias en la síntesis de inhibidores, según la invención, de la dipeptidilpeptidasa IV (DPIV) y de inhibidores de peptidasas con una acción enzimática semejante, así como de inhibidores de la alanil-aminopeptidasa N (APN) y de inhibidores de peptidasas con una acción enzimática semejante, con respecto a los inhibidores propiamente dichos de la dipeptidilpeptidasa IV (DPIV) y de inhibidores de peptidasas con una acción enzimática semejante, así como de inhibidores de la alanil-aminopeptidasa N (APN) y de inhibidores de peptidasas con una acción enzimática semejante.

Además, la invención se refiere también a la utilización de un compuesto, según las fórmulas generales (1) o (2), en un procedimiento para la profilaxis y la terapia de múltiples enfermedades, por ejemplo enfermedades con una respuesta inmunitaria excesiva (enfermedades autoinmunes, alergias y rechazos de trasplantes), otras enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades neuronales y daños cerebrales, enfermedades de la piel (acné y psoriasis, entre otras), enfermedades tumorales e infecciones virales específicas (SARS, entre otras), así como diabetes de tipo II y, en especial, las enfermedades indicadas anteriormente de forma detallada. Esto incluye: procedimientos para la profilaxis y la terapia de enfermedades tales como, por ejemplo, esclerosis múltiple, Morbus Crohn, colitis ulcerosa y otras enfermedades autoinmunes así como enfermedades inflamatorias, asma bronquial y otras enfermedades alérgicas, enfermedades de la piel y de la mucosa, por ejemplo, psoriasis, acné, así como enfermedades dermatológicas con hiperproliferación y estados alterados de diferenciación de fibroblastos, enfermedades benignas, fibrosantes y esclerosantes de la piel y estados de hiperproliferación fibroblástica maligna, enfermedades neuronales agudas tal como, por ejemplo daños cerebrales causados por isquemia tras un ictus isquémico o hemorrágico, trauma craneoencefálico, parada cardíaca, ataque cardíaco o como consecuencia de intervenciones quirúrgicas en el corazón, de enfermedades neuronales crónicas, por ejemplo, de Alzheimer, de la enfermedad de Pick, de parálisis supranuclear progresiva, de degeneración corticobasal, de demencia frontotemporal, de Parkinson, en especial, de parkinsonismo ligado al cromosoma 17, de Morbus Huntington, de enfermedades causadas por priones y de esclerosis lateral amiotrófica, de arteriosclerosis, de inflamación arterial, de reestenosis de stent, de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), de tumores, de formación de metástasis, de carcinoma de próstata, de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y de sepsis y estados similares a la sepsis. El procedimiento comprende una administración de, como mínimo, un compuesto o una composición farmacéutica, según la descripción detallada a continuación, en una cantidad necesaria para la profilaxis o la terapia de la correspondiente enfermedad. También en estos casos, las cantidades del compuesto o de los compuestos se sitúa en el rango indicado anteriormente de 0,01 hasta 1000 mg de un compuesto por unidad de administración, preferentemente en el rango de 0,1 hasta 100 mg por unidad de administración.

La invención se refiere también a preparaciones farmacéuticas que incluyen, como mínimo, un compuesto de, como mínimo, una de las fórmulas generales (1) y (2), según la descripción general detallada, indicada anteriormente, en

su caso, conjuntamente con uno o varios portador(es), coadyuvante(s) y/o aditivo(s) farmacéuticamente aceptables.

Además, la invención se refiere también a preparaciones cosméticas que incluyen, como mínimo, un compuesto de, como mínimo, una de las fórmulas generales (1) y (2), según la descripción general y detallada, indicada anteriormente, en su caso, conjuntamente con uno o varios portador(es), coadyuvante(s) y/o aditivo(s) cosméticamente aceptables.

Los portadores, coadyuvantes y/o aditivos farmacéuticamente o cosméticamente aceptables en estas preparaciones son sobradamente conocidos por el experto en la especialidad farmacéutica o cosmética y no requieren ninguna explicación más detallada.

Las preparaciones farmacéuticas o cosméticas mencionadas pueden contener, como mínimo, un compuesto, según las fórmulas generales (1) o (2), preferentemente uno o dos compuestos, según las fórmulas generales (1) y/o (2), en tal cantidad / en tales cantidades como resulte necesario para obtener el efecto deseado en el ámbito farmacéutico o cosmético. La(s) cantidad(es) no está(n) sometida(s) a restricciones particulares y no depende(n) del número de parámetros tal como, por ejemplo, de la vía de administración, del cuadro clínico específico o del estado cosmético, de la constitución del receptor que puede ser un mamífero como, por ejemplo, un ser humano, de la biodisponibilidad del compuesto o de los compuestos utilizado(s), etc. En realizaciones muy preferentes, una unidad de administración farmacéutica o una unidad de aplicación cosmética contiene una cantidad de, como mínimo, un compuesto, según las fórmulas generales (1) y/o (2) que se sitúa en el rango de 0,01 hasta 1000 mg de un compuesto por unidad de administración, preferentemente en un rango de 0,1 hasta 100 mg por unidad de administración. Habitualmente, las unidades de administración pueden ser de tal manera (y también comprender tales concentraciones de como mínimo un compuesto según las fórmulas generales (1) y/o (2)) que resulta suficiente la administración de una unidad o menos, más preferentemente de una, dos o tres unidades de administración al día, para administrar al receptor tal como, por ejemplo, a un mamífero, especialmente a un ser humano, una cantidad necesaria de, como mínimo, uno de los compuestos (1) y/o (2) para que el tratamiento farmacéutico o cosmético sea útil.

A continuación, se explicará la invención con más detalle por medio de ejemplos preferentes específicos. Sin embargo, los siguientes ejemplos no sirven para limitar la invención, sino exclusivamente para su explicación a título de ejemplo.

Ejemplos

Ejemplo 1

Fabricación de compuestos de fórmula general (1)

Se fabricaron compuestos de la fórmula general (1) según los siguientes procedimientos:

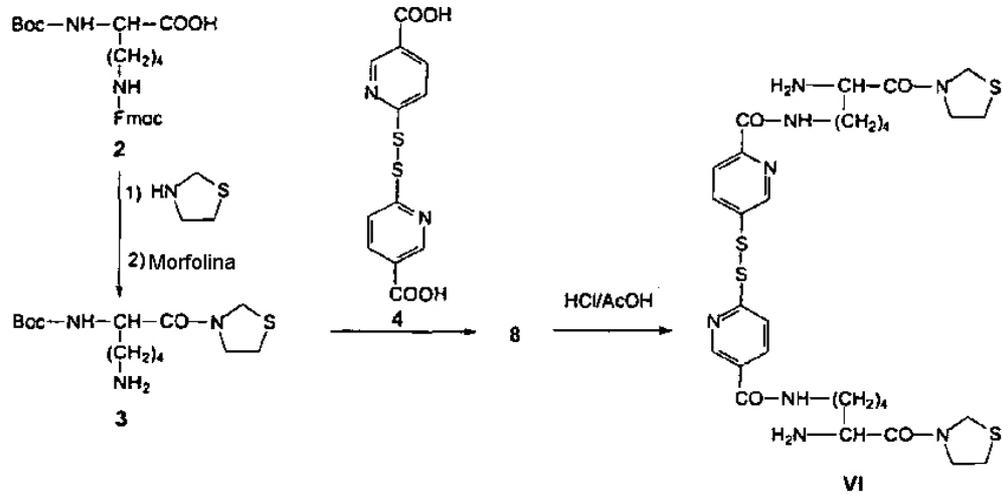
(a) Compuestos II (Esquema 12)

440 mg (1 mmol) de (Boc-Cys-OH)₂ se disolvieron en 5 ml de THF seco. A esta solución se añadieron en atmósfera de argón 158 µl (2 mmol) de tiazolidina y después de 25 minutos a 0°C se añadieron a porciones 460 mg (2,4 mmol) de N'-(3-Dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDC). La reacción se controló durante RT mediante DC. Después de 6 horas se activó nuevamente con 460 mg (2,4 mmol) de EDC y 79 µl (1 mmol) de tiazolidina a 0°C. Después de 20 horas se destiló el THF y se recogió el residuo sólido en acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó 3 veces con una solución de KHSO₄ al 5%, 1 vez con solución de NaCl, tres veces con una solución saturada de NaHCO₃ y 3 veces con una solución de NaCl. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se redujo.

El producto en bruto conseguido fue purificado por cristalización de una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo.

Se consiguieron 468 mg (80%) del compuesto correspondiente protegido por Boc. Para la separación de los grupos protectores se disolvieron 468 mg (0,8 mmol) de este compuesto en 1,2 ml (16 mmol) de ácido trifluoroacético y 12 ml de cloruro de metileno. Se controló la reacción mediante DC y se mezcló el residuo después de terminada la reacción con éter seco. El material sólido resultante se separó por filtrado y se lavó varias veces con éter. Rendimiento: 446 mg (91%) II.

Esquema 13



Los compuestos conseguidos se caracterizaron mediante ESI-MS. La siguiente tabla 3 muestra 6 ejemplos de compuestos de la fórmula general (1) según la invención.

5

Tabla 3

Ejemplos de compuestos de las fórmulas generales A - B - D - B' - A' (1)						
Nr.	B	X	Y	Fórmula sintética	Peso molecular	ESI-MS [m/e]
I	-CH ₂ -	-CH ₂ -	H	C ₁₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ S ₂	346,5	347,2
II	-CH ₂ -	S	H	C ₁₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ S ₄	382,6	383,0
III	-CH ₂ -	-CH ₂ -	CN	C ₁₆ H ₂₄ N ₆ O ₂ S ₂	396,5	397,1
IV		S	H	C ₂₄ H ₄₆ N ₈ O ₄ S ₄	638,9	639,2
V		S	H	C ₃₂ H ₄₂ N ₈ O ₈ S ₄	795,0	795,2
VI		S	H	C ₃₀ H ₄₂ N ₈ O ₄ S ₄	707,0	707,2

Ejemplo 2

10 **Fabricación de compuestos de fórmula general (2)**

Se fabricaron compuestos de la fórmula general (2) según los siguientes procedimientos:

(a) Compuesto VII (Esquema 14)

15

(i) Síntesis de 6

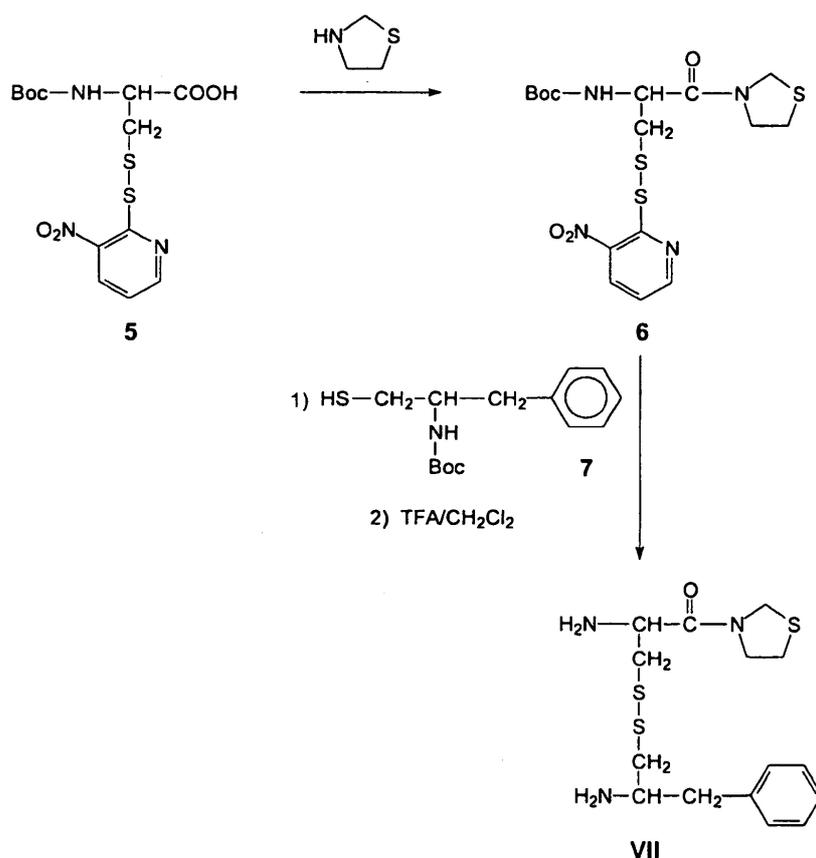
Se disolvieron 188 mg (0,5 mmol) de Boc-cys(Npys)-OH de **5** en 2,5 ml de THF seco. En atmósfera de argón se añadieron a 0°C 40 µl (0,5 mmol) de tiazolidina y en porciones 115 mg (0,6 mmol) de EDC. La reacción continuó a RT mediante DC y terminó después de unas 4 horas. A continuación se redujo el precipitado, el residuo sólido fue tomado en acetato de etilo y la fase orgánica fue lavada finalmente 3 veces con una solución de KHSO₄ al 5%, 1 vez con una solución de NaCl, 3 veces con una solución de NaHCO₃ y 3 veces con una solución de NaCl. Después de secado sobre Na₂SO₄ se separó por filtrado y se redujo la fase de acetato de etilo.

Rendimiento: 191 mg (86%) de **6**

(ii) Síntesis de **VII**

29 mg (0,065 mmol) de **6** se disolvieron en 5 ml ACN/tampón fosfato (1:1), pH 8,0. A esta solución se añadió bajo atmósfera de argón a RT una solución de 18 mg (0,065 mmol) de β-aminotiol de **7** (sintetizado en tres etapas partiendo de (S)-fenilalaninol, según "Fournier-Zaluski, M.C.; Coric, P; Turcaud, S.; Bruetschy, L.; Lucas, E.; Noble, F.; Roques, B.P.J. Med. Chem. 1992, 35, 1259-1266", "Fournier-Zaluski, M.C.; Coric, P.; Turcaud, S.; Lucas, E.; Noble, F.; Maldonado, R.; Roques, B.P.J. Med. Chem. 1992, 35, 2473, 2481") en 5 ml de ACN/tampón fosfato. Después de unas 3 horas de tiempo de reacción (control HPLC) se terminó la reacción, después de lo cual se redujo el precipitado, el residuo sólido fue tomado en acetato de etilo y esta fase se lavó 3 veces con una solución de NaCl. Se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtrado y se redujo. El producto en bruto conseguido fue purificado cromatográficamente sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo. Se consiguieron 20 mg (55%) del compuesto correspondiente protegido por Boc. Para la separación de los grupos protectores se disolvieron 10 mg (0,018 mmol) de este compuesto en 28 µl (0,36 mmol) de ácido trifluoroacético y 280 µl de cloruro de metileno. La reacción fue continuada mediante DC y se finalizó después de lo cual se mezcló el depósito con éter seco. El producto precipitado se lavó varias veces con éter. Rendimiento: 8 mg (76%) de **VII**.

Esquema 14

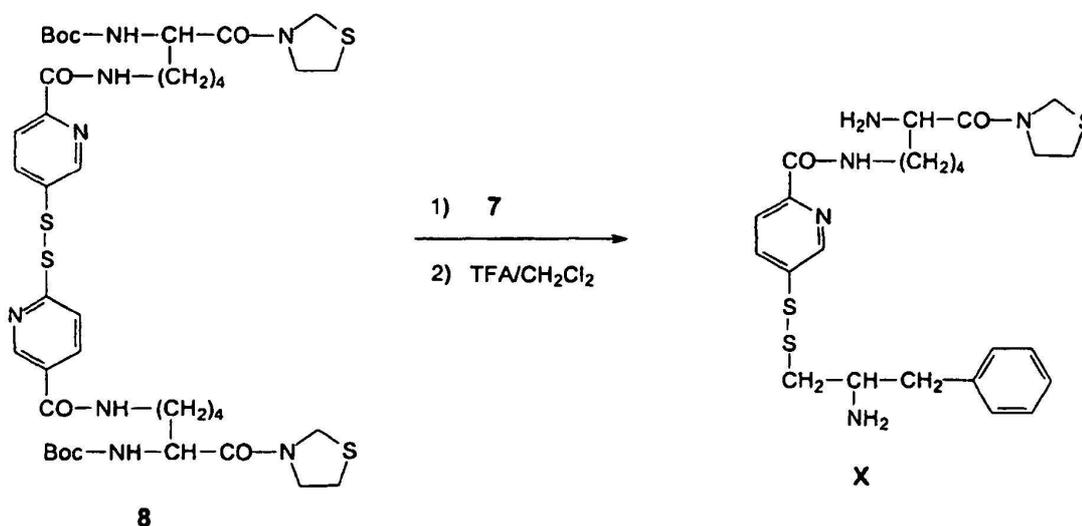


(b) Compuesto X (Esquema 15)

73 mg (0,08 mmol) de **8** y 20 mg (0,075 mmol) de β-aminotiol de **7** se sometieron a agitación a RT durante 24 horas en 3 ml de metanol. Después de separar el metanol por destilación el producto en bruto fue purificado sobre gel de sílice con medio circulante de ácido acético/éter de petróleo 95/5. Se consiguieron 34 mg de bisulfuro (63%) protegido por Boc, que para la separación de los grupos protectores fue disuelto en 750 µl de cloruro de metileno y se añadieron 75 µl de ácido trifluoroacético. Después de 6 horas en reposo a RT se añadió éter seco y el producto

precipitado fue separado por filtrado y lavado con éter. Rendimiento: 29 mg (83%) de **X**.

Esquema 15



5 (c) Compuesto XI (Esquema 16)

(i) Síntesis de **10**

10 190 mg (0,5 mmol) de 3 ácido Fmoc aminometil benzoico **9** y 64 μ l (0,5 mmol) de 4-etilmorfolina fueron disueltos en 1 ml de DMF y enfriados bajo atmósfera de argón a -15°C. A esta solución se proporcionaron 65 μ l (0,5 mmol) de isobutilester de ácido clorofórmico, se agitó durante 20 minutos a -15°C, se añadió finalmente una solución de 159 mg (0,5 mmol) Boc-Lys-tiazolidida de **3** en 1,25 ml de DMF y se agitó adicionalmente 1 hora a -15°C.

15 Después de 20 horas a RT se renovó con 32 μ l (0,25 mmol) de 4-etilmorfolina y 33 μ l (0,25 mmol) de isobutilester de ácido clorofórmico, reactivando a -15°C.

20 Se destiló el DMF después de 40 horas (control DC) y se tomó el acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó 3 veces con una solución de KHSO₄ al 5%, 1 vez con solución de NaCl, 3 veces con solución de NaHCO₃ saturada y 3 veces con una solución de NaCl. Se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtrado y finalmente se redujo. El producto en bruto conseguido fue purificado cromatográficamente en gel de sílice con acetato de etilo.

25 Se consiguieron 174 mg (52%) del compuesto correspondiente protegido por Fmoc. Para la segregación de los grupos protectores se disolvieron 150 mg (0,22 mmol) de este compuesto en 2,2 ml de morfolina y después de 2 horas se separó por destilado la morfolina sobrante. Se tomó el residuo en 1 ml de metanol enfriado con hielo, se filtró a partir de 4-fluoren-9-ilmetilmorfolina insoluble y se redujo.
Rendimiento: 92 mg (93%) de **10**.

(ii) Síntesis de **11**

30 78 mg (0,21 mmol) de Boc-cys(Npys)-OH de **5** y 27 μ l (0,21 mmol) 4-etilmorfolina se disolvieron en 0,4 ml de THF y se enfriaron bajo atmósfera de argón a -15°C. Se facilitaron a esta solución 28 μ l (0,21 mmol) de isobutilester de ácido clorofórmico, se agitó durante 20 minutos a -15°C y se añadió después una solución de 95 mg (0,21 mmol) de **10** en 0,75 ml de THF. Después de 1 hora a -15°C y 20 horas a RT se reactivó con 13 μ l de 4-etilmorfolina (0,10 mmol) y 13 μ l (0,10 mmol) de isobutilester de ácido clorofórmico a -15°C.

35 Se destiló el THF después de 24 horas (control DC) y se manipuló el residuo igual que el compuesto 10 antes descrito.

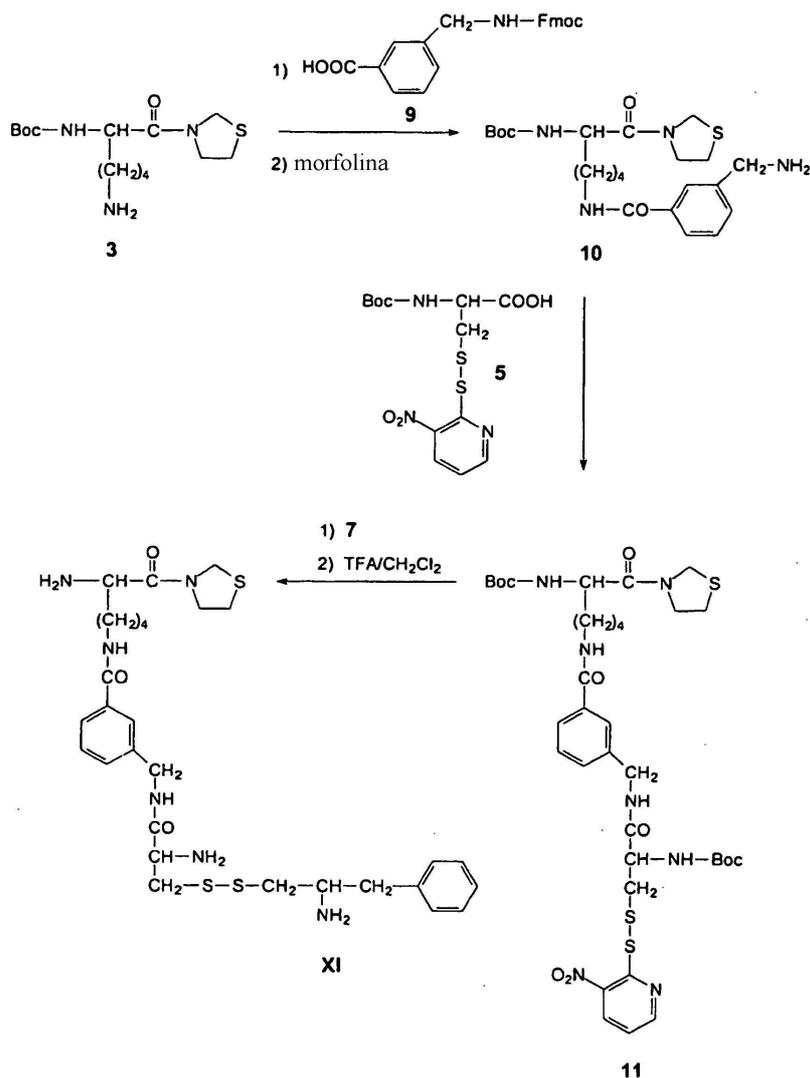
40 El producto en bruto conseguido fue purificado finalmente en gel de sílice con metanol/cloroformo.
Rendimiento: 100 mg (60%) de **11**.

(iii) Síntesis de **XI**

67 mg (0,08 mmol) de **11** se disolvieron en 8 ml de acetonitrilo/fosfato tampón (1:1), pH 8,0. En atmósfera de argón

se facilitó a temperatura ambiente una solución de 21 mg (0,08 mmol) de **7** en 8 ml de acetonitrilo/fosfato tampón. Se continuó la reacción mediante HPLC y se redujo después de terminar la reacción. El residuo sólido fue tomado en acetato de etilo, se lavó 3 veces con una solución de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se redujo. El producto fue purificado finalmente por vía cromatográfica sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo. Se consiguieron 29 mg (40%) del correspondiente compuesto protegido por Boc. Para la segregación de los grupos protectores se disolvieron 22 mg (0,024 mmol) de este compuesto en 55 µl de ácido trifluoroacético y 550 µl de cloruro de metileno. La reacción fue continuada mediante DC y el residuo fue mezclado con éter después de terminar la segregación. El producto conseguido se separó por filtrado y se lavó varias veces con éter. Rendimiento: 16 mg (70%) de **XI**.

Esquema 16



(d) Compuesto XIII (Esquema 17)

15 (i) Síntesis de **13**

2,5 g (5 mmol) de Boc-p-amino-Phe(Fmoc)-OH de **12** fueron disueltos en 25 µl de THF seco. En atmósfera de argón se facilitaron 394 µl (5 mmol) de tiazolidina a 0°C y 1,15 g (6 mmol) de EDC en porciones. La reacción fue continuada mediante DC a RT. Después de 6 horas se reactivó a 0°C con 197 µl (2,5 mmol) de tiazolidina y 954 mg (5 mmol) de EDC. Se terminó la reacción después de otras 2 horas a RT después de lo cual se unificó el precipitado, el residuo fijo se recibió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó 3 veces con solución de KHSO₄ al 5%, 1 vez con solución de NaCl, 3 veces con solución de NaHCO₃ saturada y 3 veces con solución de NaCl. Finalmente se secó sobre Na₂SO₄, se separó y se redujo.

25 Se obtuvieron 2,58 g (90%) del compuesto correspondiente protegido por Fmoc, que después de la segregación de

los grupos protectores se disolvió en 45 ml de morfolina. Después de 2 horas a RT la morfolina sobrante se separó por destilado y el residuo fue tomado en 6 ml de metanol enfriado con hielo. Se filtró de 4-fluoren-9-ilmetilmorfolina insoluble y se redujo.

Rendimiento: 1,23 (78%) de **13**.

5

(ii) Síntesis de **14**

375 mg (1 mmol) de **5** y 127 μ l (1 mmol) de 4-etilmorfolina se disolvieron en 3 ml de THF seco y se enfrió bajo atmósfera de argón a -15°C. A esta solución se añadieron 131 μ l (1 mmol) de isobutilester de ácido clorofórmico y se añadió después de 20 minutos a -15°C una solución de 351 mg (1 mmol) **13** en 0,5 ml de THF. Después de 1 hora a -15°C y 20 horas a RT (control DC) se reactivó con 64 μ l (0,5 mmol) de 4-etilmorfolina y 66 μ l (0,5 mmol) de isobutilester de ácido clorofórmico a -15°C. Se terminó después de otras 2 horas la reacción, posteriormente se redujo el precipitado, el residuo sólido fue recibido en acetato de etilo y la fase de acetato de etilo fue manipulada tal como en el compuesto **13** que se ha descrito.

15

El producto en bruto conseguido fue purificado cromatográficamente en gel de sílice con acetato de etilo.

Rendimiento: 350 mg (50%) de **14**.

20

(iii) Síntesis de **XIII**

65 mg (0,09 mmol) de **14** se disolvieron en 9 ml de acetonitrilo/fosfato tampón, (1:1), pH 8,0. Bajo atmósfera de argón se añadió a RT una solución de 25 mg (0,09 mmol) de **7** en 9 ml de acetonitrilo/fosfato tampón. La reacción fue continuada mediante HPLC y el precipitado fue elaborado después de unas 3 horas. Después de reducción el residuo sólido fue tomado en acetato de etilo y la fase orgánica fue lavada finalmente 3 veces con solución de NaCl. Se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtrado y se redujo. El producto en bruto fue purificado cromatográficamente sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (60:40). Se consiguieron 35 mg (47%) del compuesto correspondiente protegido por Boc. Para la segregación de los grupos protectores se disolvieron 30 mg de este compuesto en 84 μ l (1,1 mmol) de ácido trifluoroacético y 840 μ l de cloruro de metileno. La reacción fue controlada mediante DC. El producto fue mezclado al final con éter seco y el material precipitado fue lavado varias veces con éter.

30

Rendimiento: 22,5 mg (70%) de **XIII**.

35

La siguiente tabla 4 muestra 7 ejemplos de compuestos de fórmulas generales (2) según la invención.

Esquema 17

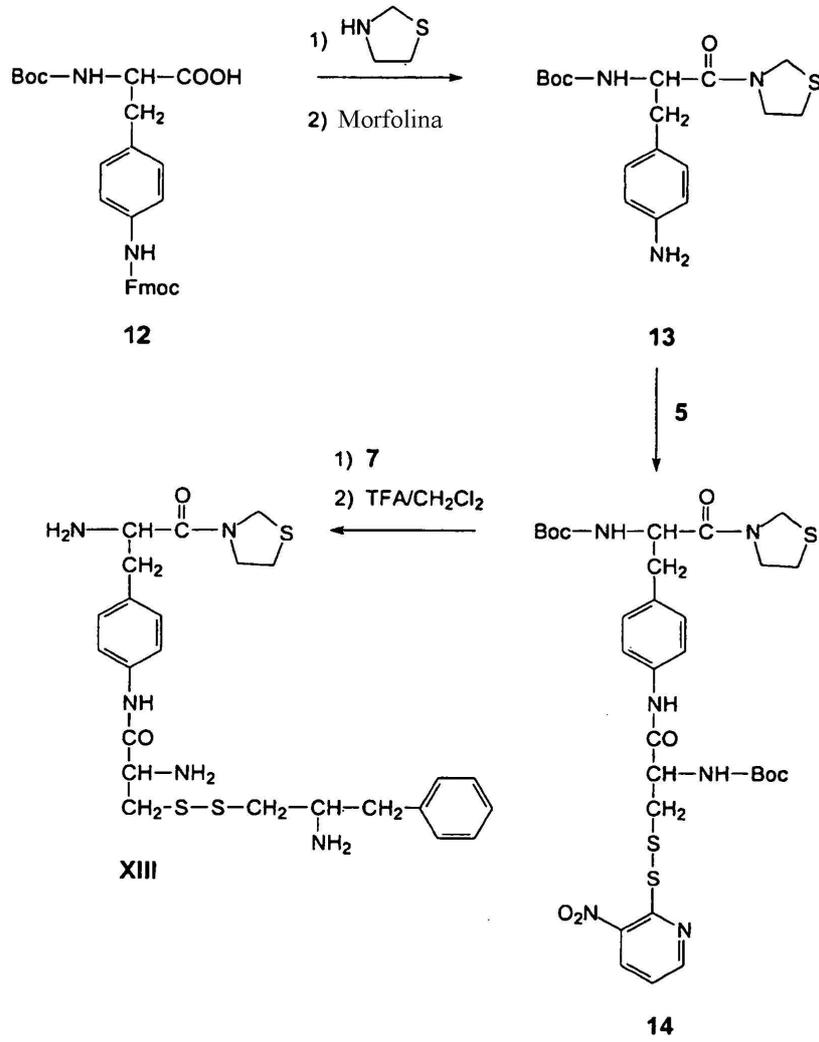


Tabla 4

Ejemplos para compuestos de fórmulas generales A - B - D - E (2)							
Nr.	B	R ⁹	X	Y	Forma sintética	Peso molecular	ESI-MS [m/e]
VII	-CH ₂ -		S	H	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ OS ₃	357,6	358,0
VIII			S	H	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ OS ₃	385,6	386,0
IX			S	H	C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O ₄ S ₃	563,8	564,1
X			S	H	C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₃	519,8	520,1
XI			S	H	C ₂₉ H ₄₂ N ₆ O ₃ S ₃	618,9	619,2
XII			S	H	C ₂₈ H ₄₀ N ₆ O ₃ S ₃	604,8	605,2
XIII			S	H	C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₃	519,8	520,2

Bloqueo dual de APN y DPIV después de liberación de los inhibidores de los promedicamentos de las fórmulas generales (1) y (2)

5 De los compuestos fabricados en los ejemplos antes mencionados 1 y 2 se escogieron 8 (compuestos I y II de la fórmula general (1) y compuestos VII, VIII, X, XI, XII y XIII de la fórmula (2)). Los compuestos indicados fueron tratados reductivamente después del siguiente procedimiento con ditioneitol (DTT) para liberar los inhibidores de los promedicamentos.

10 Realización de la reducción con DTT:

Se agitaron a RT durante 4 horas volúmenes iguales de una solución $7 \cdot 10^{-2}$ M del inhibidor en agua, o bien DMF y una solución 0,35 M acuosa de DTT (5 equivalentes).

15 A continuación del tratamiento reductivo de los promedicamentos tuvo lugar la determinación de los valores IC₅₀ según los siguientes procedimientos:

20 Determinación de los valores IC₅₀ según reducción:

Dipeptidilpeptidasa IV de riñón de cerdo (EC 3.4.14.5), polvo liofilizado (Sigma);

Sustrato: Ala-Pro-AMC, [S]= $3 \cdot 10^{-5}$ M (2 Km) adicional

Tampón: 40 mM Tris/HCl-tampón, pH 7,6, I = 0,125 adicional

5 Leucina Aminopeptidasa, microsomal de riñón de cerdo (EC 3.4.11.2), suspensión en solución de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 3,5 M (Sigma)

Sustrato: Leu-AMC, $[\text{S}]=1,5 \cdot 10^{-4}$ M (2 Km) adicional

10 Tampón: 40 mM Tris/HCl-tampón, pH 7,2 adicional

Realización:

15 Del añadido de reducción se fabricaron por dilución con agua 10 a 12 soluciones con concentración de inhibidor definido. Éstos fueron elegidos de manera tal que se encontraban en la zona de concentración relevante, es decir, entre bloqueo completo y también con actividad enzimática no alterada.

20 Cada porción de 60 μl de estas soluciones inhibitoras o bien agua (estándar) fue incubada con 80 μl de la correspondiente enzima diluida en tampón 15 minutos a 30°C y después se añadieron 60 μl del sustrato AMC correspondiente en agua (volumen total 220 μl). La liberación de la 7-amino-4-metil-cumarina se llevó a cabo mediante lectores de placas de fluorescencia *NOVostar* de la firma BMG Labtechnologies a lo largo de un periodo de tiempo de 20 minutos a 30°C de manera continua. La concentración enzimática fue escogida de forma tal que durante el tiempo de medición tuvo lugar un aumento lineal de la fluorescencia.

25 Las longitudes de onda de excitación o bien emisión ascendieron a 390 y 460 nm. De manera correspondiente se llevaron a cabo determinaciones por partida doble. Las velocidades de reacción (aumento de fluorescencia/minutos) se representaron con respecto a la concentración de inhibidores y los valores IC_{50} fueron calculados con el programa de ordenador *GraFit*.

30 Como comparación se determinaron valores IC_{50} de inhibidores conocidos contra DPIV (H-Lys $[\text{Z}(\text{NO}_2)]$ -tiazolidina) y APN (actinonina).

Los resultados se deducen de la siguiente tabla 5.

Tabla 5

Bloqueo dual de APN y DPIV después de liberación (reducción) de los inhibidores de los promedicamentos		
Compuesto	APN (IC_{50} [M])	DP IV (IC_{50} [M])
I	$1,84 \cdot 10^{-4}$	$2,25 \cdot 10^{-5}$
II	$1,08 \cdot 10^{-4}$	$8,07 \cdot 10^{-6}$
VII	$1,66 \cdot 10^{-7}$	$1,18 \cdot 10^{-5}$
VIII	$1,08 \cdot 10^{-7}$	$4,51 \cdot 10^{-6}$
X	$1,33 \cdot 10^{-7}$	$1,25 \cdot 10^{-7}$
XI	$1,90 \cdot 10^{-7}$	$2,80 \cdot 10^{-7}$
XII	$2,07 \cdot 10^{-7}$	$2,56 \cdot 10^{-7}$
XIII	$2,40 \cdot 10^{-7}$	$7,19 \cdot 10^{-6}$
Lys $[\text{Z}(\text{NO}_2)]$ - tiazolidina		$4,34 \cdot 10^{-7}$
Actinonina	$3,02 \cdot 10^{-7}$	

35 **Ejemplo 3**

Bloqueo de las células mononucleares de proliferación inducida por fitohemaglutinina (MNZ) de donantes sanos mediante compuestos V a XIII (Tablas 3 y 4).

40 Se aisló MNZ de sangre periférica de donantes sanos mediante centrifugación de gradientes de densidad y estimulado en medio libre de suero (AIMV) con 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de fitohemaglutinina (PHA) partes de 5×10^4 de MNZ fueron incubados en presencia de diferentes concentraciones de inhibidores (determinaciones triples) a 37°C y 5% de CO_2 en placas de microtest durante 48 horas. Como controles se cultivaron tanto células no estimuladas como también
 45 MNZ estimuladas por PHA sin inhibidor en condiciones idénticas. Las tasas de proliferación de las células fueron

determinadas por incorporación de bromodesoxiuridina en DNS de nueva síntesis (Biotrak-Assay, GE Healthcare).

Las curvas mostradas en la figura 1 indican de manera correspondiente los datos recogidos (valores relativos referidos a células estimuladas por PHA en ausencia de inhibidor) de un mínimo de 3 donantes distintos.

5

Ejemplo 4

Efecto terapéutico del compuesto VII (Tabla 4) en modelo de ratón de colitis inducida por sulfato de dextrano

10 El potencial terapéutico de la sustancia o sustancias fue comprobado en un modelo conocido, inducido químicamente, de colitis. En este modelo el sulfato de dextrano-sodio (DSS) produjo una reacción inflamatoria en el colon de los animales que presenta un cuadro histológico de similitudes a la colitis ulcerosa de forma humana de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (empuje agudo). La mayor parte de la reacción de inflamación depende de la concentración de DSS utilizada. La intensidad de la enfermedad es evaluada en base a un sistema de puntuación conocida en el que influyen las variaciones de la consistencia de la defecación, la aparición de sangre en las heces así como la magnitud de la pérdida de peso, que se valoran mediante puntos.

15

Mediante la administración de DSS que genera inflamación, durante la totalidad del periodo de investigación, se llegó a un avance permanente de la enfermedad. A partir de la puntuación de 10 se tuvo que partir de una situación de enfermedad potencialmente mortal. El resultado terapéutico máximo alcanzable fue la interrupción del avance de la reacción de inflamación.

20

Se administró a ratones hembra Balb/c (de 8 semanas de edad), con un peso promedio de 20 g, sulfato de dextrano-sodio al 3% (peso/volumen) con el agua de beber (según deseo) durante la totalidad del tiempo de la investigación. En todos los animales se pudieron apreciar después de 2 a 3 días síntomas típicos de colitis (residuos sanguinolentos y pérdida de peso). Otros 12 animales recibieron después del día 3 de la investigación diariamente 100 µg de la sustancia VII, disuelta en solución de sal fisiológica (PBS), así como la correspondiente cantidad del medio de solución (PBS=placebo-control) mediante inyección intraperitoneal.

25

30 En el gráfico de la figura 2 se ha mostrado la intensidad media de la enfermedad (número de puntos de la calificación) de los ratones tratados con la sustancia VII en comparación con animales tratados con placebo. Los números de puntuación medios de los ratones tratados con la sustancia VII fueron en los días de investigación 5 a 7 sustancialmente menores que los de los animales tratados con placebo. Al final de la investigación los animales tratados con sustancia VII alcanzaron como promedio aproximadamente la mitad de la puntuación de los animales de control.

35

Ejemplo 5

Éxito terapéutico de varios compuestos indicados en las tablas 3 y 4 de las fórmulas (1) y (2) en el modelo de ratón de colitis inducida por DSS

40

En la figura 3 se ha mostrado el potencial terapéutico de diferentes sustancias de ejemplo en el día 7 de la investigación (final de la investigación) en el modelo de ratón de colitis inducida por DSS. La puntuación de actividad de colitis fue determinada de manera correspondiente al método descrito en el ejemplo 4.

45

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmulas generales (1) ó (2)

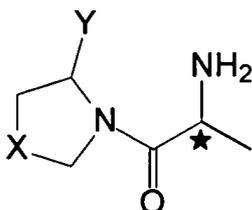
5 A-B-D-B'-A' (1)

ó

 A - B - D - E (2)

10 en las que

- A y A' pueden ser iguales o distintos y son el radical



15 en el que X es igual a S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y es H ó CN y * designa un átomo de carbono quiral, preferentemente en configuración S- o L-;

20 - B y B' pueden ser idénticos o diferentes y son un radical de alquileno que contiene o no O, N o S, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, un radical de cicloalquileno, un radical de aralquileno, un radical de heterocicloalquileno, un radical de heteroarilalquileno, un radical de arilalquidialquileno, un radical de heteroarilamidoalquileno, un radical de arileno o radical de heteroarileno no sustituido o mono o polisustituido que tiene uno o varios anillos de cinco, seis o siete miembros;

25 - D es -S-S- o -Se-Se-; y

30 - E es el grupo -CH₂-CH(NH₂)-R⁹ o -CH₂-*CH(NH₂)-R⁹, respectivamente en el que R⁹ es un radical de alquilo que contiene o no contiene O, N o S sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, un radical de cicloalquilo, un radical de aralquilo, un radical de heterocicloalquilo, un radical de heteroarilalquilo, un radical de arilamidoalquilo, un radical de heteroarilamidoalquilo, un radical de arilo o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido, que tiene uno o varios anillos de cinco, seis o siete miembros y * designa un átomo de carbono quiral, preferentemente en configuración S- o L-;

35 - o las sales de adición de ácido de los mismos con ácidos orgánicos y/o inorgánicos.

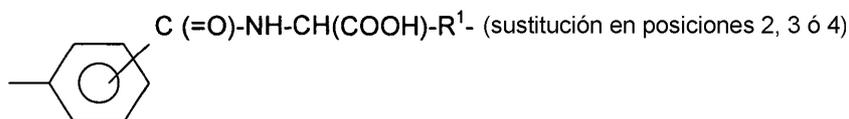
2. Compuestos de fórmulas generales (1) ó (2), según la reivindicación 1, en las que B y/o B' son

40 (a) un radical R¹ que es un radical alquileno de cadena recta o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente, -CH₂-, -CH₂-CH₂- ó (H₃C)₂-C<; o bien

(b) un radical -(CH₂)_n-R²-R³-R⁴, en el que n es un entero de 1 a 5; R² es -NH- ó -(NH)-C(=NH)-(NH), si R³ es O=C< ó -SO₂ ó en el que R² es O=C< si R³ es -NH-; R⁴ es un radical de alquileno que contiene o no O, N o S, no sustituido o sustituido, no ramificado o ramificado, un radical de cicloalquileno, un radical de aralquileno, un radical de heterocicloalquileno, un radical de heteroarilalquileno, un radical de arileno o heteroarileno no sustituido o monosustituido o polisustituido con uno o varios anillos de cinco, seis o siete miembros, o bien

45 (c) es un radical -R⁷-R⁸-, en el que R⁷ es un radical de bencileno mono o polisustituido y R⁸ es un enlace único o un radical alquileno que contiene o no O, N o S no sustituido o sustituido, no ramificado o ramificado, un radical de cicloalquileno, un radical de aralquileno, un radical de heterocicloalquileno o un radical de heteroarilalquileno, que puede contener como grupos funcionales preferentemente uno o varios grupos amino, grupos carbonilo o grupos carboxilo o es un radical arileno o un radical heteroarileno no sustituido o mono o polisustituido con uno o varios anillos de cinco, seis o siete miembros.

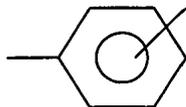
55 3. Compuestos de fórmula general (1) ó (2), según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que B es un radical -(CH₂)_n-R²-R³-R⁴ en los que R⁴ es -CH(COOH)-R¹-, en los que R¹ tiene el significado anteriormente mencionado si R² es O=C< y R³ es -NH-; o bien



en los que R^1 tiene el significado antes indicado si R^2 es $O=C<$ y R^3 es $-NH-$; o bien

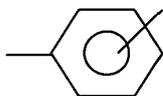
- 5 - $-CH(NHR^5)-R^1-$ si R^2 es $-NH-$ ó $-NH-C(=NH)-NH-$ y R^3 es $O=C<$ en el que R^5 es H o un radical de acilo, preferentemente, un radical de benziloxicarbonilo, un radical de fluoren-9-ilmetoxicarbonilo, un radical de tert-butiloxicarbonilo o un radical de benzoilo; o bien

(sustitución en posiciones 2, 3 ó 4)



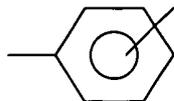
- 10 en los que R^4 es fenileno y R^2 es $-NH-$ ó $-NH-C(=NH)-NH-$ si R^3 es $O=C<$ ó $-SO_2-$ o en el que R^2 es $O=C<$ si R^3 es $-NH-$; o bien

$NH-C(=O)-CH(NHR^5)-R^1-$ (sustitución en posiciones 2, 3 ó 4)



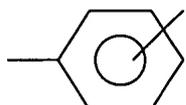
- 15 en los que R^5 es H o un radical acilo, preferentemente un radical de benziloxicarbonilo, un radical de fluoren-9-ilmetoxicarbonilo o un radical benzoilo, y R^2 es $-NH-$ ó $-NH-C(=NH)-NH-$ si R^3 es $O=C<$ ó $-SO_2-$ o en el que R^2 es $O=C<$ si R^3 es $-NH-$; o bien

$NH-C(=O)-$ alquilen - (sustitución en posiciones 2, 3 ó 4)

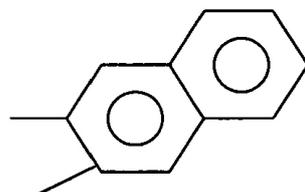


- 20 en los que el alquilen es un radical no ramificado o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y R^2 es $-NH-$ ó $-NH-C(=NH)-NH-$ si R^3 es $O=C<$ ó $-SO_2-$ o en el que R^2 es $O=C<$ si R^3 es $-NH-$; o bien

$C(=O)-NH-$ alquilen - (sustitución en posiciones 2, 3 ó 4),

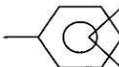


- 25 en los que el alquilen es un radical alquilen no ramificado o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y R^2 es $-NH-$ ó $-NH-C(=NH)-NH-$ si R^3 es $O=C<$ ó $-SO_2-$ o en el que R^2 es $O=C<$ si R^3 es $-NH-$; o bien



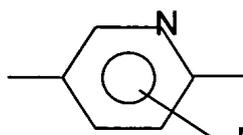
- 30 en los que R^2 es $-NH-$ ó $-NH-C(=NH)-NH-$ si R^3 es $O=C<$ ó $-SO_2-$ o en el que R^2 es $O=C<$ si R^3 es $-NH-$; o bien

R^6 (sustitución en posiciones 2, 3 ó 4)



(sustitución en el anillo dependiendo de la posición de R^6),

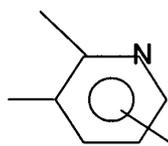
- 35 en los que R^6 es H, NO_2 , CN, halógeno o un radical acilo y R^2 es $-NH-$ ó $-NH-C(=NH)-NH-$ si R^3 es $O=C<$ ó $-SO_2-$ o en el que R^2 es $O=C<$ si R^3 es $-NH-$; o bien



R^6 (sustitución en posiciones 3, 4 ó 6),

en los que R^6 es H, NO_2 , CN, halógeno o un radical acilo y R^2 es -NH- ó -NH-C(=NH) -NH- si R^3 es O=C< ó -SO₂- o en el que R^2 es O=C< si R^3 es -NH-; o bien

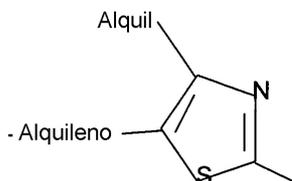
5



R^6 (sustitución en posiciones 4, 5 ó 6),

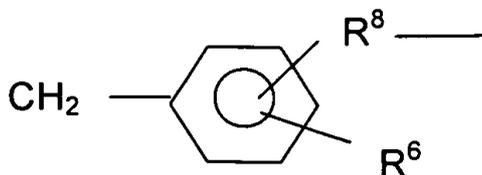
en los que R^6 es H, NO_2 , CN, halógeno o un radical acilo y R^2 es -NH- ó -NH-C(=NH) -NH- si R^3 es O=C< ó -SO₂- o en el que R^2 es O=C< si R^3 es -NH-; o bien

10



en los que R^2 es -NH- ó -NH-C(=NH) -NH- si R^3 es O=C< ó -SO₂- o en la que R^2 es O=C< si R^3 es -NH-.

15 4. Compuestos de las fórmulas (1) ó (2), según las reivindicaciones 1 ó 2, en las que B es un radical -R⁷ -R⁸- en el que R⁷ y R⁸ en combinación son un radical



20 (la posición de R⁶ depende de la posición de R⁸) en la que R⁸ y R⁶ tienen los significados anteriormente mencionados.

5. Compuestos de fórmulas (1) ó (2), según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en las que B es un radical -R⁷ -R⁸- en el que R⁷ es un radical mono o polisustituido de bencileno y R⁸ es uno de los radicales siguientes

25

- NH - ó - C₁- a C₆-alquileno -NH- en combinación con

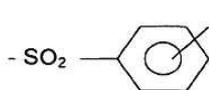
-- C(=O) -C₁- a C₆-alquileno - o bien

-- C(=O) - arileno - o bien

-- SO₂ alquileno - o bien

30

-- SO₂ arileno - o bien



C(=O) - NH - C₁- a C₆-alquileno - (sustitución en posiciones 2, 3 ó 4)

o bien

35

- -C(=O) - CH(NHR⁵) - R¹ en la que R¹ y R⁵ tienen los significados anteriormente mencionados; o bien

- O=C< en combinación con

- -NH - C₁ a C₆-alquileno- o bien

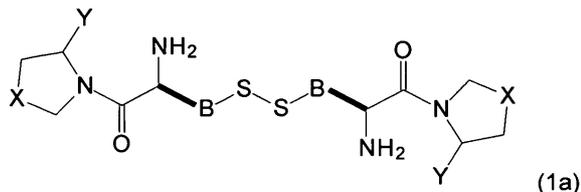
- -NH- arileno- o bien

40

- -NH- CH(COOH) - R¹ en la que R¹ tiene los significados anteriormente indicados, o bien

- -0 - C₁- a C₆-alquileo- o bien
- -0 -arileno - o bien
- -0 alquileo -NH -C(=O) -CH (NH₂) -R¹, en la que R¹ tiene los significados anteriormente indicados, o bien
- -0 - C₁- a C₆-alquileo - C(=O) - NH - CH(COOH) -R¹, en la que R¹ tiene los significados anteriormente indicados.

- 5 6. Compuestos de fórmulas generales (1) ó (2), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en las que las sales de adición de ácido son sales de ácido farmacéuticamente aceptables, preferentemente en las que las sales de adición de ácido son clorhidratos, trifluoracetatos, tertratos, succinatos, formiatos y/o citratos.
- 10 7. Compuestos de fórmula general (1), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, a saber, compuestos de fórmula general (1a)



- 15 en la que X, Y, y B tienen los significados anteriormente mencionados y sus sales por adición de ácido, preferentemente las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables inorgánicos y/o orgánicos.
8. Compuestos de fórmula general (1a), según la reivindicación 7, en la que X, Y y B tienen los siguientes significados

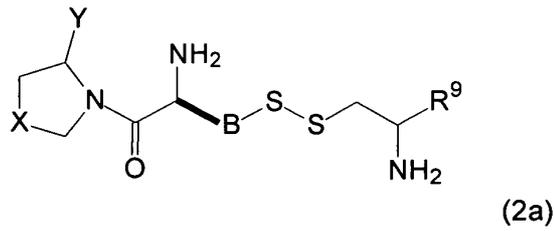
20

No.	B	X	Y	Fórmula empírica
I	- CH ₂ -	-CH ₂ -	H	C ₁₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ S ₂
II	- CH ₂ -	S	H	C ₁₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ S ₄
III	- CH ₂ -	-CH ₂ -	CN	C ₁₆ H ₂₄ N ₆ O ₂ S ₂
IV	$\text{---}(\text{CH}_2)_4\text{---NH---C(=O)---CH(NH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$	S	H	C ₂₄ H ₄₆ N ₈ O ₄ S ₄
V		S	H	C ₃₂ H ₄₂ N ₈ O ₈ S ₄
VI		S	H	C ₃₀ H ₄₂ N ₈ O ₄ S ₄

y las sales por adición de ácido de las mismas, preferentemente las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables inorgánicos y/o orgánicos.

25

9. Compuestos de fórmula general (2), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, a saber, compuestos de fórmula general (2a)



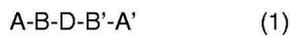
en la que X, Y, R⁹ y B tienen los significados antes mencionados y sus sales por adición de ácido, preferentemente las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables inorgánicos y/u orgánicos.

- 5 10. Compuestos de fórmula general (2a), según la reivindicación 9, en la que X, Y, R⁹ y B tienen los siguientes significados:

No.	B	R ⁹	X	Y	Fórmula empírica
VII	-CH ₂ -		S	H	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₃ S ₃
VIII			S	H	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₃ S ₃
IX			S	H	C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O ₄ S ₃
X			S	H	C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₃
XI			S	H	C ₂₉ H ₄₂ N ₆ O ₃ S ₃
XII			S	H	C ₂₈ H ₄₀ N ₆ O ₃ S ₃
XIII			S	H	C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₃

- 10 y las sales por adición de ácido de las mismas, preferentemente las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables inorgánicos y/u orgánicos

- 15 11. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmulas generales



6



en las que

- A, B, D y E tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 10, en las que de acuerdo con el esquema de síntesis 1
- Compuestos de fórmula general

5

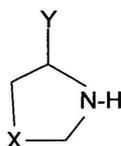


en la que (SG) es un grupo protector y



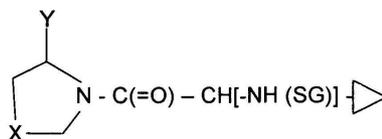
10

es un elemento de estructura de B, son transformados con un compuesto heterocíclico de fórmula general



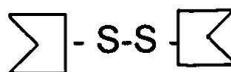
15

en la que X es S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y es H ó CN; el producto de condensación obtenido de fórmula



20

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



en la que

25



30

es un elemento de estructura de B; y el producto de reacción resultante es transformado siendo segregado del grupo protector (SG) en un compuesto de fórmula general A - B - D - B' - A' (1) en el que A y A' pueden ser idénticos o distintos y B y B' pueden ser idénticos o distintos y en el que A, A', B, B' y D pueden tener los significados antes mencionados; o bien

- compuestos de fórmula general

35

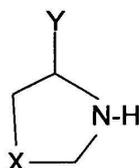


en la que (SG) es un grupo protector y

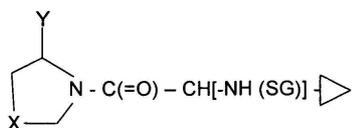


40

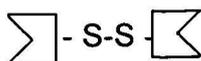
es un elemento de estructura de B se hacen reaccionar con un compuesto heterocíclico de fórmula general



en la que X es S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y es H ó CN; el producto de condensación resultante de fórmula



5 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



10 en la que



15 es un elemento de estructura de B; y el producto de reacción resultante se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



20 y es transformado siendo segregado de los grupos protectores (SG) en un compuesto de fórmula general A - B - D - E (2), en la que A, B, D y E pueden tener los significados antes mencionados; o bien

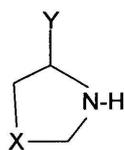
- un compuesto de fórmula general



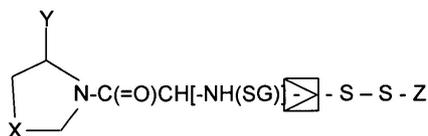
25 en la que (SG) es un grupo protector,



30 es un elemento de estructura de B y Z es un radical, que activa un grupo -S-S- para un intercambio de tiol, se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico de fórmula general



35 en la que X es S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y es H ó CN; el producto de condensación resultante de fórmula

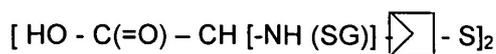


40 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



45 y es transformado siendo segregado de los grupos protectores (SG) en un compuesto de fórmula general A - B - D - E (2), en la que A, B, D y E pueden tener los significados antes mencionados; o bien

- un compuesto de fórmula general

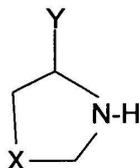


en la que SG es un grupo protector y

5

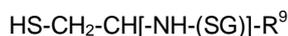


es un elemento de estructura de B, se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico de fórmula general



10

en la que X es S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y es H ó CN; y el producto de reacción obtenido es transformado con un compuesto de fórmula general

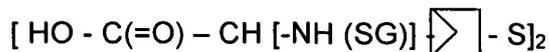


15

en un compuesto de fórmula general A - B - D - E (2) en la que A, B, D y E pueden tener los mismos significados antes mencionados; o bien

- un compuesto de fórmula general

20

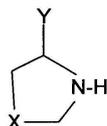


en la que SG es un grupo protector y

25



es un elemento de estructura de B, se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico de fórmula general



30

en la que X es S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y es H ó CN; y el producto de reacción obtenido es transformado siendo segregado de los grupos protectores SG en un compuesto de fórmula general A - B - D - B' - A' (1) en la que A y A' pueden ser idénticos o distintos y B y B' pueden ser idénticos o distintos y, en la que A, A', B, B' y D pueden tener los significados antes mencionados; o bien

35

- compuestos de fórmula general

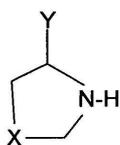


40 en la que (SG) es un grupo protector y



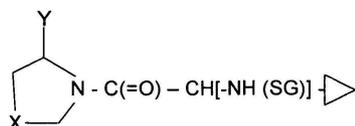
es un elemento de estructura de B, se hacen reaccionar con un compuesto heterocíclico de fórmula general

45



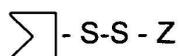
en la que X es S, O, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O ó CH₂NH e Y es H ó CN; el producto de condensación obtenido de fórmula

5



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general

10

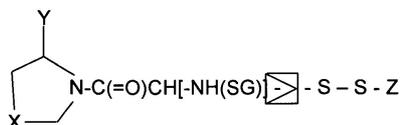


en la que



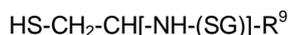
15

es un elemento de estructura de B y Z es un radical que activa un grupo -S-S- para un intercambio de tiol y (SG) es un grupo protector; y el producto de reacción obtenido de fórmula



20

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general

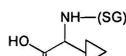


25

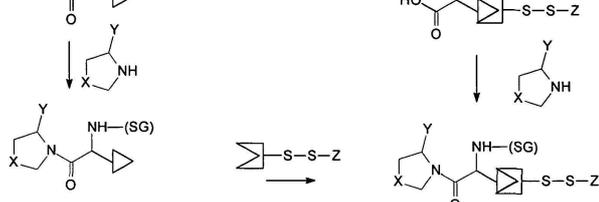
y es transformado siendo segregado del grupo protector (SG) en un compuesto de fórmula general A - B - D - E (2) en la que A, B, D y E pueden tener los significados anteriormente mencionados.

Esquema de síntesis 1 para los compuestos A - B - D - B' - A' ó A - B - D - E

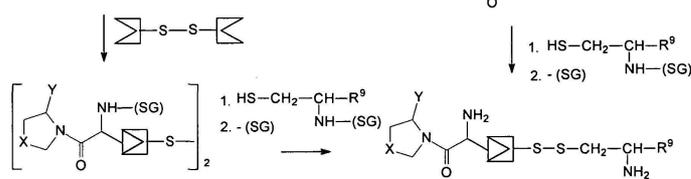
30



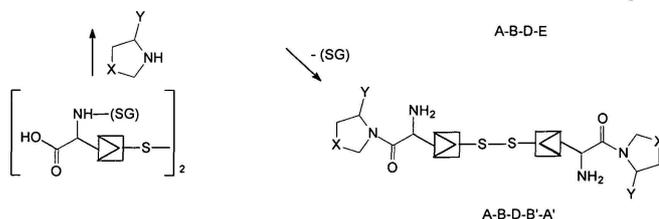
35



40



45



50

12. Compuestos, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10 a utilizar en medicina.
13. Compuestos, según la reivindicación 12, como precursores de inhibidores o promedicamentos inhibidores.
- 5 14. Compuestos, según la reivindicación 12 ó 13, de dipeptidil peptidasa IV y peptidasas con efectos enzimáticos análogos, así como precursores y/o promedicamentos para inhibidores de dipeptidil peptidasa IV y peptidasas con efecto enzimático análogo, así como al anil aminopeptidasa N (APN) y peptidasas con efecto enzimático análogo.
- 10 15. Compuestos, según la reivindicación 12 ó 13, a utilizar como precursores o promedicamentos para inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPIV), y peptidasas con efecto enzimático análogo, alanil aminopeptidasa N (APN) y peptidasas con efecto enzimático análogo.
- 15 16. Compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, a utilizar como promedicamentos para inhibidores de las enzimas dipeptidil peptidasa IV (DPIV) y alanil aminopeptidasa N (APN).
- 20 17. Utilización de, como mínimo, uno de los compuestos de fórmulas generales (1) ó (2), según una de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un medicamento o un preparado cosmético para la profilaxis y terapia de enfermedades con respuesta inmune excesiva y génesis inflamatoria, incluyendo arteriosclerosis, enfermedades neuronales, daños cerebrales, enfermedades de la piel, enfermedades tumorales y enfermedades provocadas por virus, así como diabetes de tipo II.
- 25 18. Utilización, según la reivindicación 17, en la que el, como mínimo, un compuesto de fórmulas generales (1) ó (2), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 genera, como mínimo, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPIV) y/o peptidasas con efecto enzimático análogo, así como alanil aminopeptidasa N (APN) y/o peptidasas con efecto enzimático análogo.
- 30 19. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 17 ó 18, en estados fisiológicos o patofisiológicos reductores, preferentemente estados en los que los enlaces -S-S- o enlaces -Se-Se- son transformados en grupos -SH o grupos -SeH.
- 35 20. Preparado farmacéutico que comprende, como mínimo, uno de los compuestos de fórmulas generales (1) ó (2), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, opcionalmente en combinación con un o varios portadores farmacéuticamente aceptables, sustancias auxiliares y/o coadyuvantes.
21. Preparado cosmético que comprende, como mínimo, un compuesto de, como mínimo, una de las fórmulas generales (1) ó (2), según las reivindicaciones 1 a 10, opcionalmente en combinación con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables, sustancias auxiliares y/o coadyuvantes.

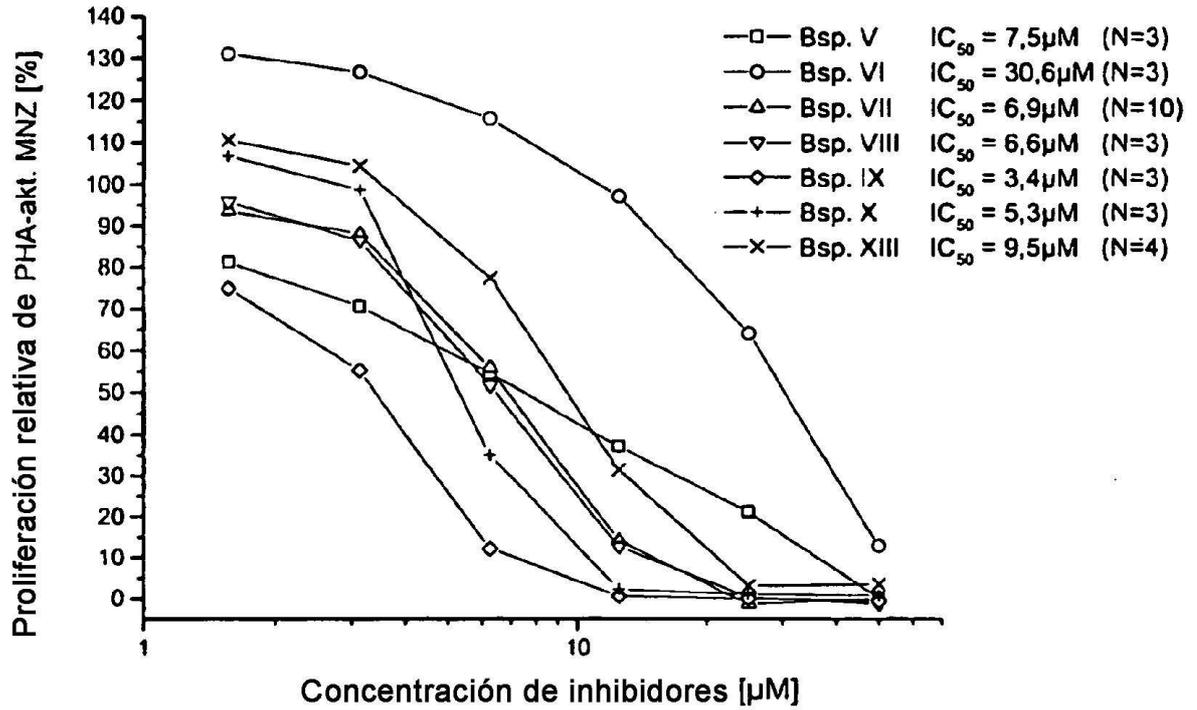


Figura 1: Bloqueo de las células mononucleares de proliferación inducida por citoemaglutinina (MNZ) de donantes sanos mediante los ejemplos de sustancias explicados en las Tablas 3 y 4 (V - XIII).

Aplicación intraperitoneal de (diariamente desde el día 3, N=12, 2 experimentos)
 —□— PBS (Placebo-Control)
 —●— 100µg Sustancia VII

Significancias: Control con respecto a sustancia VII

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$

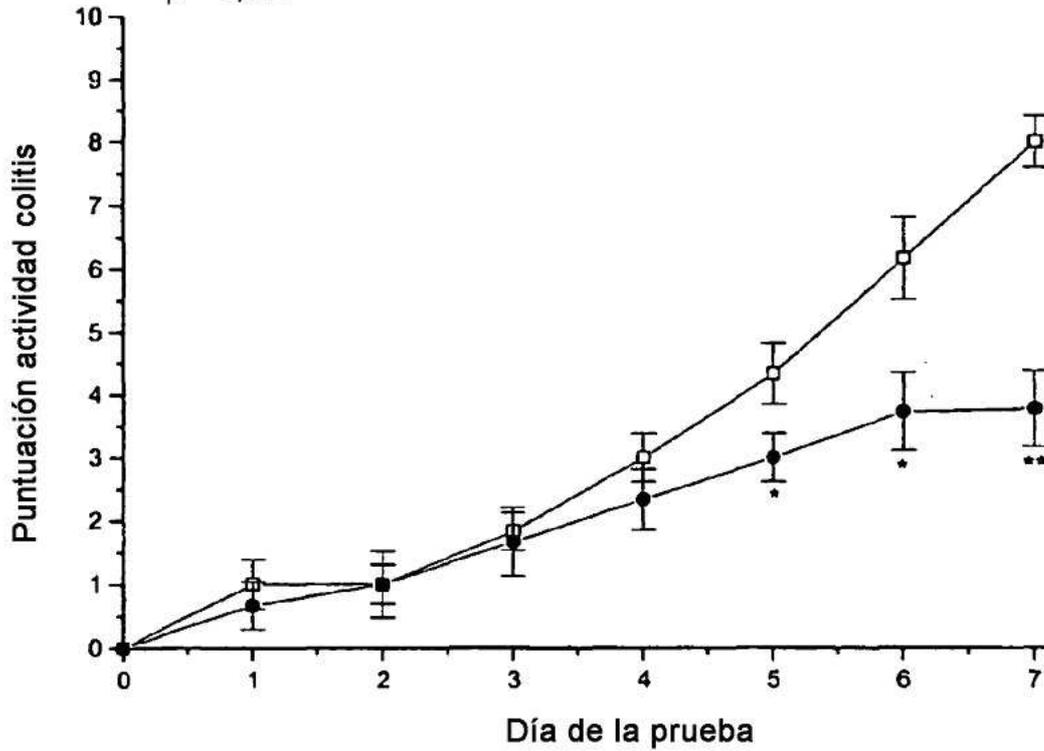


Figura 2: Efecto terapéutico de la sustancia VII explicada en la Tabla 4 en un modelo de ratón de Colitis (Colitis DSS)

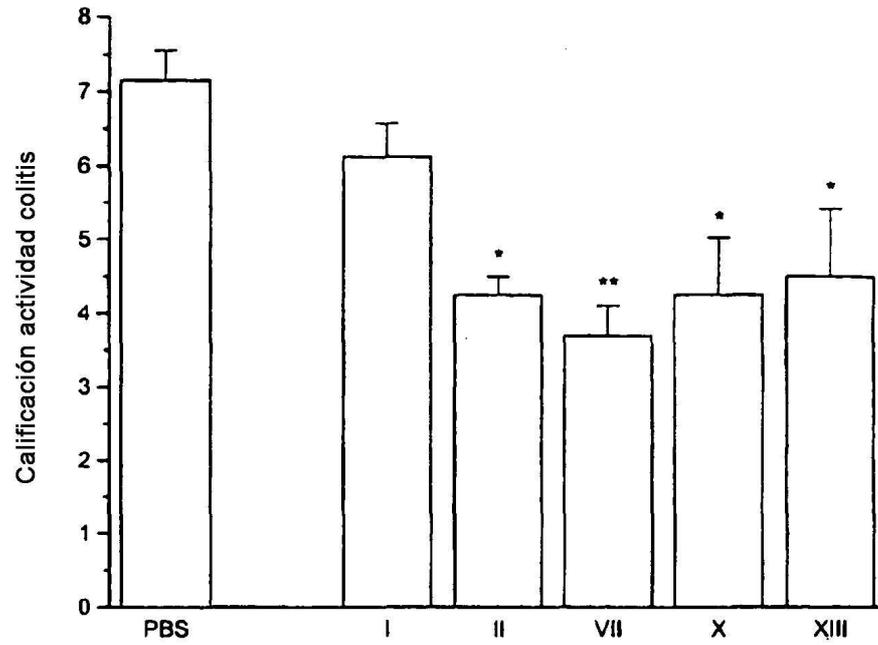


Figura 3: Efecto terapéutico de varios ejemplos explicados en las Tablas 3 y 4 de los nuevos inhibidores duales en modelos de ratón de la colitis (Colitis DSS)