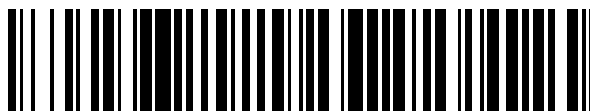


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 425**

51 Int. Cl.:

C07C 281/18 (2006.01)

C07D 333/38 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2005 E 05785277 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1778265**

54 Título: **Compuestos de guanilhidrazona, composiciones, procedimientos de fabricación y uso**

30 Prioridad:

17.08.2004 US 601992 P

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

11.09.2013

73 Titular/es:

**FERRING B.V. (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp , NL**

72 Inventor/es:

SIELECKI-DZURDZ, THAIS, M.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 422 425 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de guanilhidrazona, composiciones, procedimientos de fabricación y uso

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere al campo de la farmacología. En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de guanilhidrazona. Los compuestos de guanilhidrazona o sales de los mismos se pueden usar para regímenes terapéuticos o para la identificación de compuestos candidatos para producir fármacos eficaces que tengan eficacia o biodisponibilidad aumentadas.

Técnica relacionada

- 10 La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2004/0043079 de D'Souza se refiere a la microencapsulación como vehículo de administración para un fármaco. En una realización, se divulga el compuesto de guanilhidrazona CNI-1493.

La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2003/0134904 de Giordano y col. se refiere a compuestos de guanilhidrazona para inhibir la actividad de la RNasa P.

- 15 La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2003/0203969 de Bevec y col. se refiere a compuestos aromáticos de guanilhidrazona farmacéuticamente activos.

La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2002/0028851 de Bianchi y col. se refiere a compuestos de guanilhidrazona y sus usos para tratar afecciones inflamatorias.

- 20 Las patentes de Estados Unidos N.ºs 6.673.777 y 6.143.728 de Tracey y col. se refieren a compuestos de guanilhidrazona y sus usos para tratar enfermedades asociadas con la activación de linfocitos T.

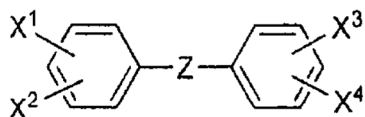
La patente de Estados Unidos N.º 6.319.894 de Tracey y col. se refiere a complejos y combinaciones de fetuína con agentes terapéuticos para potenciar la actividad de los agentes terapéuticos. Se divulgan compuestos de guanilhidrazona.

- 25 Las patentes de Estados Unidos N.ºs 6.248.787; 6.180.676; 6.022.900; 6.008.255; 5.859.062; 5.854.289; 5.849.794; 5.753.684; 5.750.573; y 5.599.984 todas de Bianchi y col. se refieren a compuestos de guanilhidrazona y sus usos para tratar afecciones inflamatorias.

El artículo "Nitric Oxide: A New Paradigm for Second Messengers" en *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, vol. 38, N.º 22, págs. 4343-4362 se refiere al óxido nítrico y su importancia como segundo mensajero en medios biológicos.

Sumario de la invención

- 30 La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula:

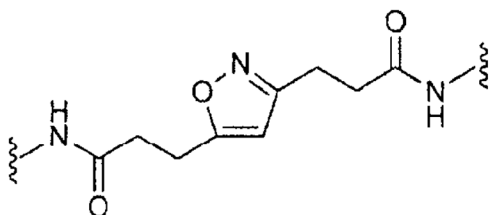


o una sal del mismo;

en la que X¹, X², X³ y X⁴ son cada uno NH₂C(=NH)-NH-N=CCH₃-; y

en la que Z es:

35



Una realización proporciona una composición que incluye el compuesto anterior o una sal del mismo, y al menos un vehículo, excipiente, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Una realización proporciona un procedimiento que incluye administrar el compuesto anterior o una sal del mismo a un ser humano.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un gráfico que muestra la inhibición de la liberación de $\text{TNF}\alpha$.

La figura 2 es un gráfico que muestra la inhibición de la liberación de NO.

La figura 3 muestra los resultados combinados para la inhibición de la liberación de óxido nítrico y $\text{TNF}\alpha$.

- 10 La figura 4 muestra los resultados combinados para la inhibición de la liberación de óxido nítrico y $\text{TNF}\alpha$.

La figura 5 muestra estructuras y resultados de los compuestos ejemplificados y de otros compuestos.

El análogo 12 ilustra la invención, los compuestos restantes son para fines de comparación.

En la presente solicitud, GhyCH_3 - es $\text{NH}_2\text{C}(\text{=NH})\text{-N}=\text{CCH}_3$.

- 15 En el compuesto, X^1 , X^2 , X^3 y X^4 pueden adoptar cada uno individualmente la posición orto, meta o para en el anillo de fenileno con relación al grupo Z. En otra realización, los X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son meta o para respecto al grupo Z. En otra realización, los grupos X^1 , X^2 , X^3 y X^4 que no son H son meta tanto respecto al grupo Z como entre ellos.

Según se usa en el presente documento, la fórmula "-NH(CO)-" incluye el isómero "-(CO)NH-".

En una realización, el compuesto está en forma de sal.

En otra realización, el compuesto está en forma de sal, con una relación compuesto:sal de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 o 2:1.

- 20 Los compuestos del presente documento se pueden sintetizar según procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

Se hace referencia a los contenidos completos del CRC Handbook of Chemistry and Physics, 6ª edición (1985-86).

Se hace referencia a los contenidos completos de G.P. Moss, P.A.S. Smith y D. Tavernier, *Pure and Applied Chemistry*, **67**, 1307-1375 (1995).

- 25 Se hace referencia a los contenidos completos del Compendio de Terminología Química de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada ("el libro dorado"), 2ª edición, (1997) Editado por A.D. McNaught y A. Wilkinson.

- 30 Los compuestos del presente documento son adecuados para su administración como medicamentos a sujetos, preferentemente humanos, con necesidad de prevención y/o tratamiento de diversas indicaciones para el CNI-1493 conocidas en la técnica y ya incorporadas en el presente documento por referencia. Estas incluyen aquellas afecciones expuestas en las publicaciones de solicitudes de patente de Estados Unidos N.ºs 2003/0134904 de Giordano y col.; 2003/0203969 de Bevec y col.; y 2002/0028851 de Bianchi y col.; y las patentes de Estados Unidos N.ºs 6.673.777; 6.143.728; 6.319.894; 6.248.787; 6.180.676; 6.022.900; 6.008.255; 5.859.062; 5.854.289; 5.849.794; 5.753.684; 5.750.573; y 5.599.984.

- 35 El autor de la presente invención ha llevado a cabo ensayos *in vitro* y ha medido la actividad de los presentes compuestos sobre la inhibición de la secreción de óxido nítrico y $\text{TNF}\alpha$ inducida por LPS desde macrófagos murinos. Los inventores han descubierto, sorprendente e inesperadamente, que se puede resolver la actividad de NO y $\text{TNF}\alpha$, y que es posible tratar separadamente la actividad de NO y la de $\text{TNF}\alpha$ con compuestos que tienen potencia en un ensayo de NO y que son relativamente inactivos respecto a $\text{TNF}\alpha$. Los inventores también han descubierto

que es posible proporcionar buenos inhibidores "mixtos" y también inhibidores de TNF α más selectivos. En el presente documento se consideran tanto la actividad como las posibles dianas biológicas de TNF.

En particular, los compuestos del presente documento son particularmente útiles para su administración a un sujeto, preferentemente humano, para prevenir o reducir la generación de óxido nítrico (NO) o en tratamiento de anti-TNF alfa, o para tratar o prevenir cualquier afección o enfermedad intermediada por uno u otro o por ambos NO y TNF alfa.

Los compuestos del presente documento son básicos y si se desea pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos no limitativos de ácidos adecuados para dicha formación de sales de adición de ácido son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido sulfónico, ácido fosfónico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido p-aminobenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido nitroso, ácido hidroxietanosulfónico, ácido etilensulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftilsulfónico, ácido sulfanílico, ácido alcanforsulfónico, ácido *de China*, ácido mandélico, ácido o-metilmandélico, ácido hidrógeno bencenosulfónico, ácido pícrico, ácido adípico, ácido d-o-toliltartárico, ácido tartrónico, ácido α -toluico, ácido (o,m,p)-toluico, ácido naftilaminosulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Las sales se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de manera convencional.

En una realización, el compuesto está en forma de mucato, isetionato, acetato, glutamato, L-lactato, L-tartrato, tosilato, mesilato, fumarato, maleato, citrato, sulfato y combinaciones de los mismos. Son posibles las composiciones que contienen mezclas de sales.

Las formas de base libre se pueden regenerar tratando la sal con una disolución acuosa diluida de base adecuada tal como hidróxido de sodio, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio acuosos diluidos. Las formas de base libre difieren algo de sus correspondientes formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero las sales son equivalentes por lo demás a sus correspondientes formas de base libre.

Una realización se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo y un vehículo, excipiente, adyuvante y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos también se pueden administrar en una forma de sus sales farmacéuticamente activas, usando opcionalmente vehículos, excipientes, adyuvantes o diluyentes sustancialmente no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones se pueden preparar en cualquier vehículo o diluyente sólido o líquido convencional y opcionalmente en cualquier adyuvante convencional elaborado farmacéuticamente a un nivel de dosificación adecuado de manera conocida. Las preparaciones preferentes están en forma administrable que sea adecuada para su aplicación oral. Las formas administrables, por ejemplo, incluyen pastillas, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos y depósitos.

También son posibles formas distintas de las formas administrables por vía oral. Los compuestos y/o preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos se pueden administrar por cualquier medio apropiado, que incluye pero que no se limita a la inyección (intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea), por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (mucosa oral, revestimientos epiteliales rectales y vaginales, mucosa nasofaríngea, mucosa intestinal); por vía oral, rectal, transdérmica, tópica, intradérmica, intragástrica, intracutánea, intravaginal, intravasal, intranasal, intrabucal, percutánea, sublingual, o cualquier otro medio disponible dentro de las técnicas farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas, que contienen al menos un compuesto y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como ingrediente activo, se administrarán típicamente en mezcla con materiales de vehículo que se seleccionan convenientemente con respecto a la forma de administración que se pretende, es decir comprimidos y cápsulas (ya sean rellenas de sólido, rellenas de semisólido o rellenas de líquido) orales, polvos para reconstitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones y similares, y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el componente activo del fármaco se puede combinar con cualquier vehículo inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares. Además, cuando se desee o se necesite, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % en peso del compuesto de la invención, sal del mismo, o una mezcla de compuesto y sal, intervalo que incluye todos los valores y subintervalos entre los mismos, que incluyen 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 86 y 90 % en peso.

- Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes, se pueden mencionar para su uso en estas formas farmacéuticas, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y similares. También se pueden incluir agentes edulcorantes y saborizantes y conservantes cuando sea apropiado. Algunos de los términos destacados anteriormente, a saber, disgregantes, diluyentes, lubricantes, aglomerantes y similares se analizan a continuación con más detalle.
- Adicionalmente, los compuestos o composiciones se pueden formular en forma de liberación sostenida para proporcionar la liberación a velocidad controlada de uno cualquiera o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, actividad antihistamínica y similares. Las formas farmacéuticas adecuadas para liberación sostenida incluyen comprimidos estratificados que contienen capas de diversas velocidades de disgregación o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y que se configuran en forma de comprimido o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.
- Las preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones, y emulsiones. Los ejemplos no limitativos incluyen agua, etanol, disoluciones etanólicas, de agua-etanol o de agua-propilenglicol para inyecciones parenterales o adición de edulcorantes u opacificantes para disoluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir disoluciones para administración intranasal.
- Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir disoluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como gas inerte comprimido, por ejemplo, nitrógeno.
- Para preparar supositorios, se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos tal como manteca de cacao, y se dispersa el ingrediente activo homogéneamente en la misma mediante agitación o mezclado similar. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes de un tamaño conveniente, se deja enfriar y por consiguiente solidificar.
- También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración tanto oral como parenteral. Las formas líquidas de este tipo incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones.
- Los compuestos también pueden ser administrables por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y se pueden incluir en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito que son convencionales en la técnica para este propósito.
- El término cápsula se refiere a un recipiente o envoltura especial fabricado de metilcelulosa, poli(alcoholes vinílicos), o gelatinas desnaturalizadas o almidón para albergar o contener composiciones que comprenden los ingredientes activos. Las cápsulas de cubierta dura se fabrican típicamente de mezclas de gelatinas de huesos y piel de cerdo de resistencia de gel relativamente alta. La propia cápsula puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacificantes, plastificantes y conservantes.
- Un comprimido significa una forma farmacéutica sólida comprimida o moldeada que contiene los ingredientes activos con diluyentes adecuados. El comprimido se puede preparar mediante compresión de mezclas o granulaciones que se obtienen mediante granulación húmeda, granulación seca o mediante compactación bien conocidas por el experto en la técnica.
- Los geles orales se refieren a los ingredientes activos dispersados o solubilizados en una matriz semisólida hidrófila.
- Los polvos para reconstitución se refieren a mezclas en polvo que contienen los ingredientes activos y diluyentes adecuados que se pueden suspender en agua o zumos.
- Los diluyentes adecuados son sustancias que habitualmente integran la porción principal de la composición o forma farmacéutica.
- Los diluyentes adecuados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol, almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata, y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede oscilar desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 95 % en peso de la composición total, preferentemente desde aproximadamente el 25 hasta aproximadamente el 75 %, más preferentemente desde aproximadamente el 30 hasta aproximadamente el 60 % en peso.
- El término disgregantes se refiere a materiales que se añaden a la composición para ayudar a que se rompa (se disgregue) y libere los medicamentos. Los disgregantes adecuados incluyen almidones, almidones modificados "solubles en agua fría" tales como carboximetil almidón de sodio, gomas naturales y sintéticas tales como garrofín, karaya, guar, tragacanto y agar, derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas reticuladas tales como croscarmelosa de sodio, alginatos tales

como ácido algínico y alginato de sodio, arcillas tales como bentonitas, y mezclas efervescentes. La cantidad de disgregante en la composición puede oscilar desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 20 % en peso de la composición, más preferentemente desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 10 % en peso.

5 Los aglutinantes se caracterizan por ser sustancias que aglutinan o "pegan" los polvos entre ellos y los hacen cohesivos mediante la formación de gránulos, sirviendo así como el "adhesivo" en la formulación. Los aglutinantes añaden fuerza cohesiva a la ya disponible en el diluyente o agente de volumen. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como sacarosa, almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata; gomas naturales tales como goma arábica, gelatina y tragacanto; derivados de algas tales como ácido algínico, alginato de sodio y alginato de amonio y calcio; materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropilmetil
10 celulosa; polivinilpirrolidona; y sustancias inorgánicas tales como silicato de magnesio y aluminio. La cantidad de aglutinante en la composición puede oscilar desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 20 % en peso de la composición, más preferentemente desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 10 % en peso, incluso más preferentemente desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 6 % en peso.

15 El lubricante se refiere a una sustancia que se añade a la forma farmacéutica para facilitar que el comprimido, los gránulos, etc. después de haber sido sometidos a compresión, se liberen del molde o troquel reduciendo la fricción o el desgaste. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de punto de fusión elevado; y lubricantes solubles en agua tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y d,l-leucina. Los
20 lubricantes se añaden habitualmente en la última etapa inmediatamente antes de la compresión, puesto que tienen que estar presentes en la superficie de los gránulos y entre ellos y las piezas de la prensa de comprimidos. La cantidad de lubricante en la composición puede oscilar desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 5 % en peso de la composición, preferentemente desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 2 %, más preferentemente desde aproximadamente el 0,3 hasta aproximadamente el 1,5 % en peso.

25 Los antiapelmazantes son materiales que evitan el apelmazamiento y mejoran las características de flujo de las granulaciones, de modo que el flujo sea suave y uniforme. Los antiapelmazantes adecuados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de antiapelmazante en la composición puede oscilar desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 5 % en peso de la composición total, preferentemente desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 2 % en peso.

30 Los agentes colorantes son excipientes que proporcionan coloración a la composición o a la forma farmacéutica. Dichos excipientes pueden incluir colorantes de calidad alimentaria y colorantes de calidad alimentaria adsorbidos sobre un adsorbente adecuado tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad de agente colorante puede variar desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 5 % en peso de la composición, preferentemente desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 1 %.

35 Se pueden encontrar técnicas para la formulación y administración de los compuestos en "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Publishing Co., Easton Pa. Una composición adecuada que comprende al menos un compuesto de la invención puede ser una disolución del compuesto en un vehículo farmacéutico líquido adecuado o cualquier otra formulación tal como comprimidos, pastillas, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas, polvos y depósitos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones, emulsiones y similares.

40 El término "tratar" según se usa en el presente documento se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica el término, o uno o más síntomas del trastorno o afección. El término "tratamiento" según se usa en el presente documento se refiere al acto de tratar según se ha definido anteriormente el término.

45 Los compuestos pueden existir en varias formas tautómeras, e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas las formas tautómeras de este tipo se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los tautómeros existen como mezclas de tautómeros en disolución. En forma sólida, habitualmente predomina un tautómero. Aun cuando puede que se describa un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presente compuestos.

50 La presente invención también incluye atropisómeros. Los atropisómeros se refieren a compuestos que se pueden separar en isómeros restringidos rotacionalmente. Estos compuestos pueden contener enlaces dobles de tipo olefina. Cuando están presentes enlaces de este tipo, los compuestos existen como configuraciones cis y trans y como mezclas de las mismas.

55 Los compuestos pueden existir en cualquier forma conveniente cristalina, semicristalina, o amorfa. Estas se pueden conseguir por medio de rutas de cristalización típicas que incluyen cristalización al vacío o secado por atomización. Dependiendo de la solubilidad deseada, puede ser preferente la forma amorfa que se obtiene, por ejemplo, secando por atomización. El secado por atomización se puede llevar a cabo desde disoluciones acuosas, etanólicas, orgánicas o mixtas acuosoetanólicas del compuesto o sus sales o una mezcla de los mismos. El compuesto puede existir en una forma que comprende una o más aguas de hidratación.

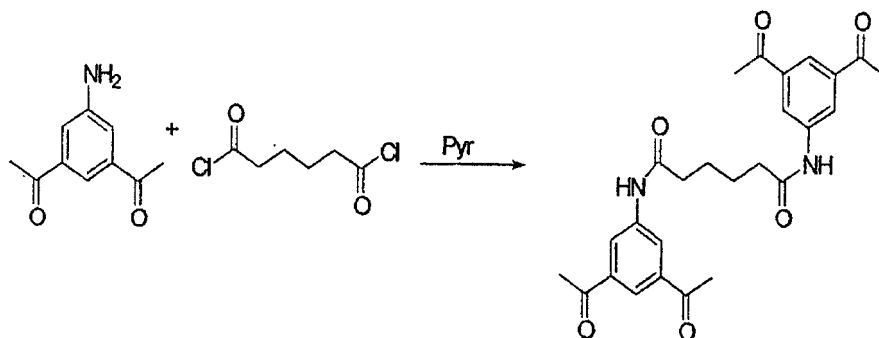
La presente invención también incluye compuestos ácidos marcados isotópicamente, que son idénticos a los que se han enumerado anteriormente, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos, profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Se prefieren particularmente isótopos tritados, es decir de ^3H , y de carbono-14, es decir ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede aportar ciertas ventajas terapéuticas que son resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación y, por lo tanto, sería preferente en algunas circunstancias. Los compuestos y/o profármacos marcados isotópicamente generalmente se pueden preparar sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente con un reactivo isotópicamente marcado disponible.

Ejemplos

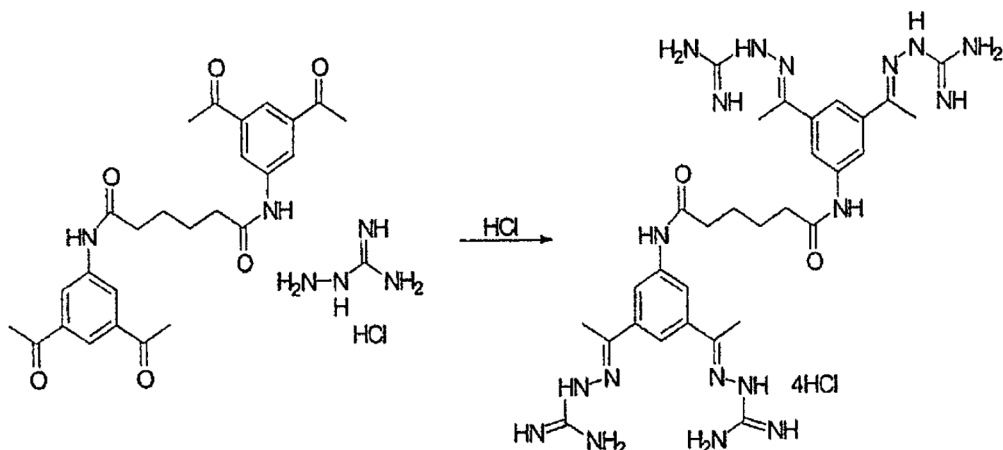
Se prepararon los siguientes ejemplos experimentales y tabulares de conformidad con procedimientos disponibles para un experto en la técnica. A continuación, "FM" significa fórmula molecular y "PM" significa peso molecular en gramos/mol.

Análogo 7

En estos ejemplos, el análogo 12 ilustra la presente invención, los restantes compuestos son para fines de comparación.

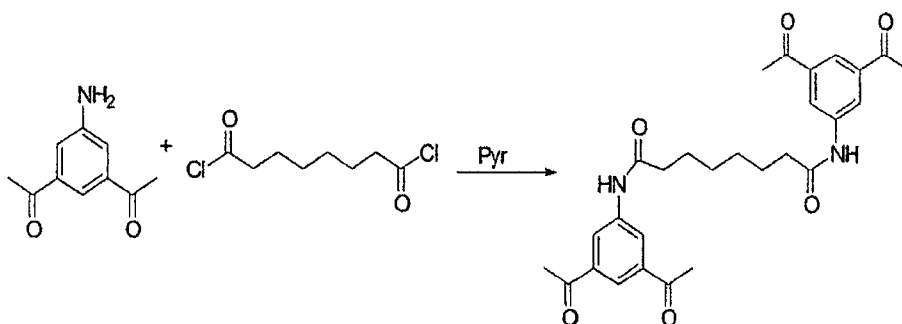


Se combinaron 3,5-diacetilaniлина (150 mg, 0,847 mmol) y piridina (0,16 ml, 1,7 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno y se enfriaron a 0 °C. Se añadió cloruro de adipoilo (0,17 ml, 0,91 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadió agua y se filtró la mezcla. Se recogió el sólido y se hirvió en una mezcla 1/1 de acetona/metanol (30 ml). Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se filtró otra vez la mezcla y se recogió el sólido. El sólido de color blanco crudo era producto muy limpio de diamida (142 mg, 0,305 mmol). CL/EM (EI) 465 (M+1), 487 (M+Na).

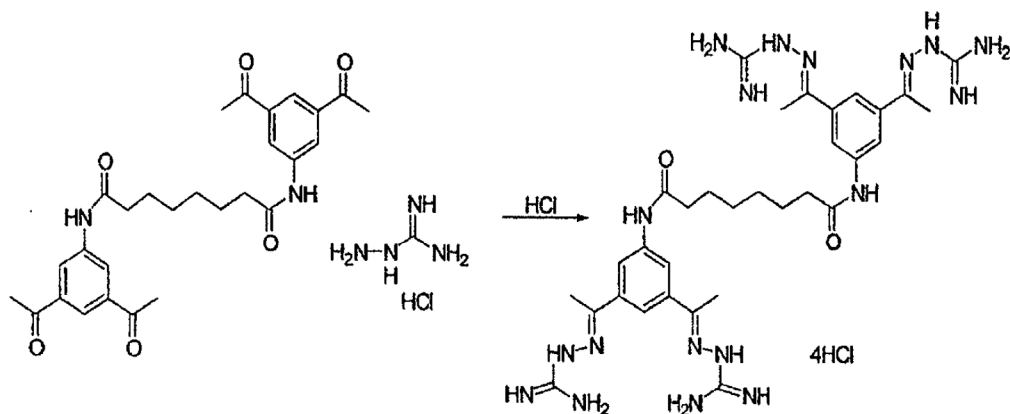


Se suspendió la diamida (142 mg, 0,306 mmol) en 4 ml de 2-metoxietanol. Se añadieron HCl concentrado (27 μ l, 0,43 mmol) y 1,3 ml de agua y se calentó la mezcla a 50 °C. Se añadió clorhidrato de aminoguanidina (68 mg, 0,62 mmol) y se agitó la mezcla a 60 °C durante cuatro horas. Se añadió etanol (2 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante dos días. Se filtró la mezcla. La CL/EM mostró una conversión de solamente el 50 % del material de partida a producto y el producto trisustituido. La mezcla de sólidos se sometió otra vez a las condiciones de reacción, excepto que se omitió el agua. Después de 10 horas, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante dos días. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción. A continuación se filtró y se lavó con 10 ml de agua. Se recogió el sólido y se secó para dar 97 mg de material puro. El filtrado acuoso no contenía más del producto pero la pureza era mucho menor. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 4H), 10,19 (s, 2H), 8,12 (s, 4H), 8,05 (s, 2H), 7,73 (s ancho, 12H), 2,36 (m, 16H) 1,66 (s ancho, 4H); CL/EM (EI) 689 (M+1), 711 (M+Na).

Análogo 8

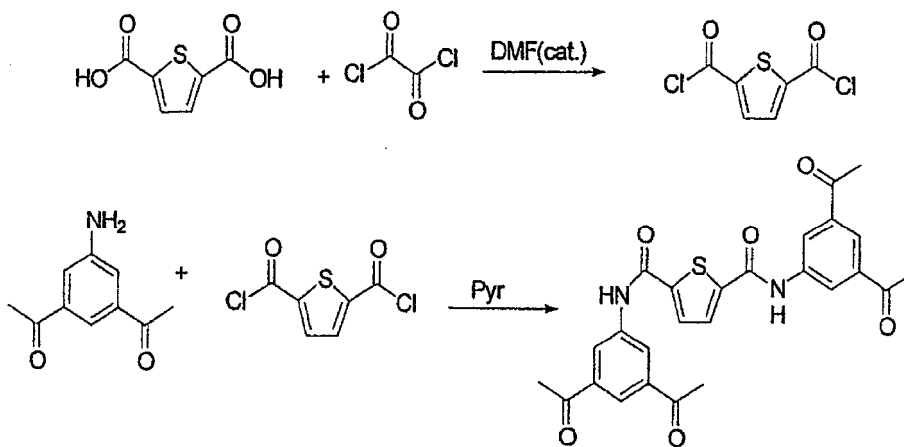


Se combinaron 3,5-diacetilaniina (200 mg, 1,13 mmol) y piridina (0,18 ml, 1,7 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno. Se añadió cloruro de suberoílo (0,11 ml, 0,62 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación se añadió agua y se filtró la mezcla. Se recogió el sólido y se hirvió en una mezcla 1/1 de acetona/metanol. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se filtró otra vez la mezcla y se recogió el sólido. El sólido blanco era producto muy limpio de diamida (168 mg, 60%). CL/EM (EI) 493 (M+1), 515 (M+Na).



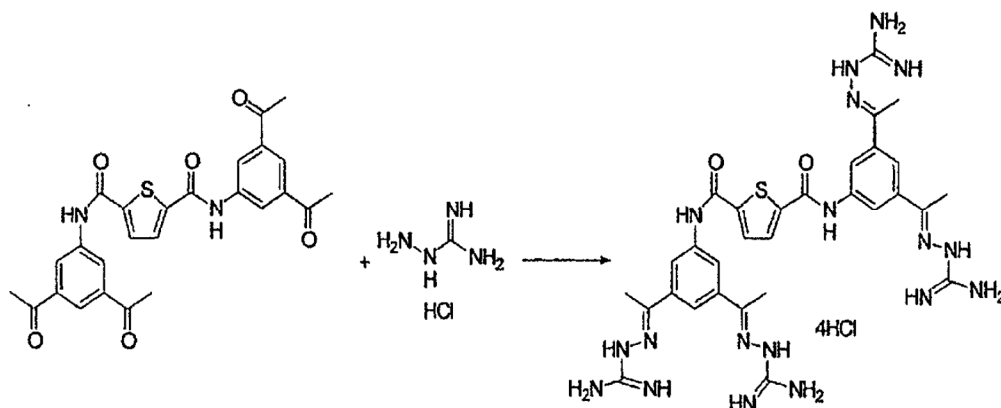
5 Se suspendió la diamida (166 mg, 0,337 mmol) en 10 ml de 2-metoxietanol. Se añadió clorhidrato de aminoguanidina (298 mg, 2,69 mmol) y se calentó la mezcla con agitación a 115°C. Después de ocho horas, la mezcla de reacción se volvió una disolución transparente. Se añadieron otros 289 mg de clorhidrato de aminoguanidina y se agitó la mezcla a 115°C durante 15 horas. Se hizo visible entonces un precipitado blanco. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se lavaron los sólidos con 20 ml de agua, se recogieron y se secaron. La recristalización en 25 ml de metanol dio el producto como un sólido blanco (145 mg, 50 %): RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 4H), 10,14 (s, 2H), 8,10 (s, 4H), 8,05 (s, 2H), 7,75 (s ancho, 12H), 2,36 (m, 16H) 1,62 (s ancho, 4H), 1,35 (s ancho, 4H); CL/EM (EI) 717 (M+1), 739 (M+Na).

10 Análogo 9



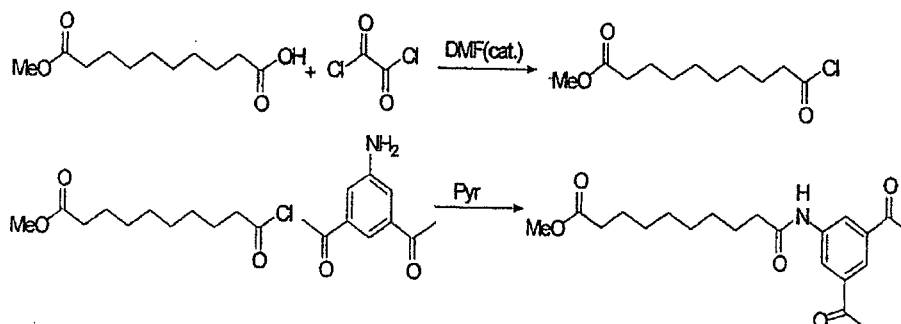
15 Se suspendió ácido 2,5-tiofenodicarboxílico (200 mg, 1,16 mmol) en 4 ml de cloruro de metileno. Se añadió cloruro de oxalilo (0,25 ml, 2,9 mmol). A continuación se añadió una gota de dimetilformamida. Se observó la emisión de gas. Después de 20 minutos, había parado y se añadió otra gota de dimetilformamida. Esto se repitió durante una hora. Se retiró el disolvente de la mezcla de reacción y se secó el sólido amarillo mediante una bomba de vacío. Se usó el cloruro de diácido sin purificación adicional.

20 Se combinaron 3,5-diacetilánilina (150 mg, 0,847 mmol) y piridina (0,14 ml, 1,2 mmol) en 4 ml de cloruro de metileno. Se añadió lentamente a la disolución cloruro de ácido 2,5-tiofenodicarboxílico (89 mg, 0,42 mmol) en 3 ml de cloruro de metileno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 día. Todavía había presente mucha anilina de partida por CL/EM. Se añadió a la mezcla de reacción más cloruro de diácido (89 mg, 0,42 mmol) en 2 ml de cloruro de metileno. Se agitó la mezcla durante 36 horas. Se añadió agua y se filtró la mezcla. Se recogieron los sólidos producto (164 mg, 79 %) y se usaron sin purificación adicional: CL/EM (EI) 491 (M+1), 513 (M+Na).



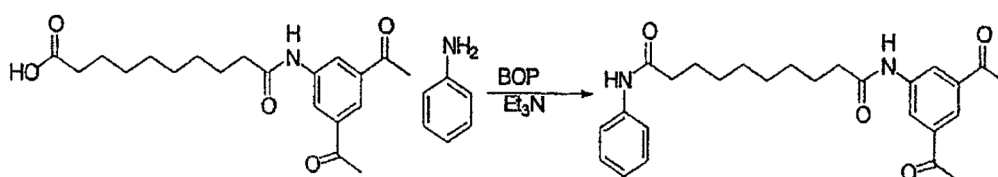
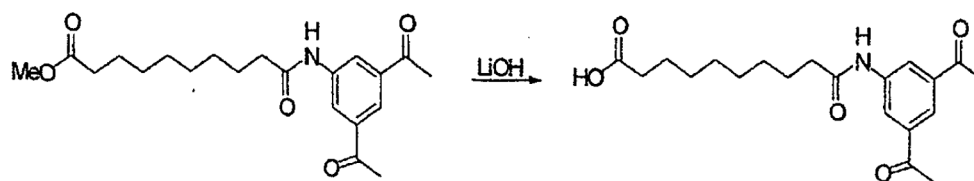
5 Se suspendió la diamida (164 mg, 0,334 mmol) en 10 ml de 2-metoxietanol. Se añadió el clorhidrato de aminoguanidina (296 mg, 2,67 mmol) y se calentó la mezcla a 85 °C con agitación durante 1 día. Se añadió otra vez clorhidrato de aminoguanidina (296 mg, 2,67 mmol) y se elevó la temperatura de la reacción a 115 °C y se agitó 8 horas. Se repitió la adición y se continuó la agitación durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se lavaron los sólidos con 20 ml de agua. Se recogió el sólido y se trituro con cloruro de metileno. Se llevó a cabo una purificación adicional mediante recristalización en 25 ml de etanol hirviendo y dio el producto como un sólido beige (179 mg, 63 %): RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 4H), 10,79 (s, 2H), 8,37 (s, 4H), 8,28 (s, 2H), 8,12 (s, 2H), 2,41 (s, 12H); CL/EM (EI) 715 (M+1), 737 (M+Na).

10 Análogo 10

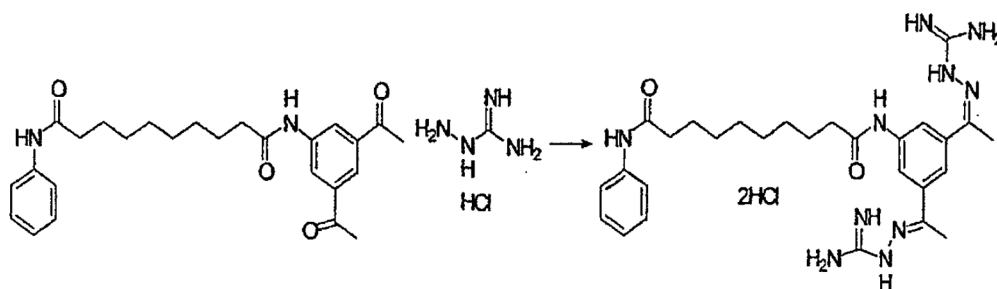


15 Se suspendió éster monometílico de ácido sebácico (238 mg, 1,10 mmol) en 4 ml de cloruro de metileno. Se añadió cloruro de oxalilo (0,12 ml, 1,3 mmol). A continuación se añadió una gota de dimetilformamida. Se observó la emisión de gas. Después de 20 minutos, había parado y se añadió otra gota de dimetilformamida. Esto se repitió durante una hora. Se retiró el disolvente de la mezcla de reacción y se secó el sólido amarillo mediante una bomba de vacío. Se usó el cloruro de ácido sin purificación adicional.

20 Se combinaron 3,5-diacetil-anilina (133 mg, 0,750 mmol) y piridina (0,21 ml, 1,5 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno. Se añadió lentamente el cloruro de ácido (194 mg, 0,825 mmol) en 3 ml de cloruro de metileno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se continuó agitando la mezcla durante 30 minutos. Se separaron las dos fases y se extrajo la disolución acuosa con cloruro de metileno. Se combinaron los materiales orgánicos y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto se purificó mediante cromatografía en columna usando como eluyente cloruro de metileno:acetato de etilo 3:1. Esto dio 210 mg (75 %) del producto deseado como sólido de color blanco crudo: CL/EM (EI) 376 (M+1).

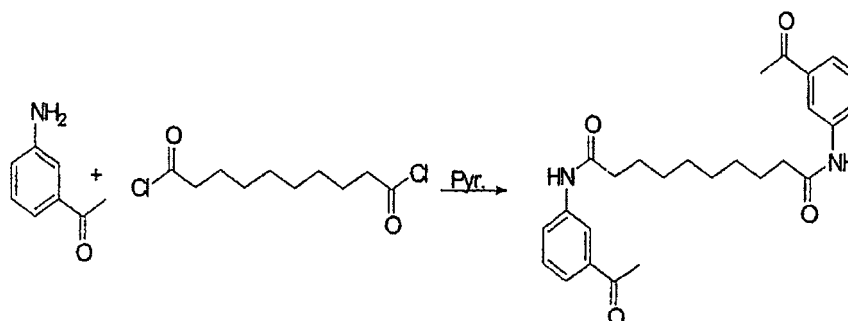


Se disolvió la amida de éster monometílico (210 mg, 0,559 mmol) en una mezcla de metanol:agua 3:1. Se añadió hidróxido de litio monohidrato (47 mg, 1,1 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante un día. Se retiró el metanol mediante evaporación rotatoria. Se diluyó el residuo con 30 ml de agua y se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Se acidificó la fase acuosa hasta un pH de ~2 usando 1 ml de disolución de ácido clorhídrico 6 N. Se extrajo de nuevo la fase acuosa tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Se combinaron los materiales orgánicos de esta última extracción y se secaron sobre sulfato de sodio. A continuación se filtró la mezcla y se retiró el metanol mediante evaporación rotatoria. Se purificó el residuo mediante trituración con cloruro de metileno para dar el producto puro como un sólido blanco (121 mg, 61%): RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 2,63 (s, 6H), 2,34 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,18 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,28 (m, 8H); CL/EM (EI) 715 (M+1); 737 (M+Na).

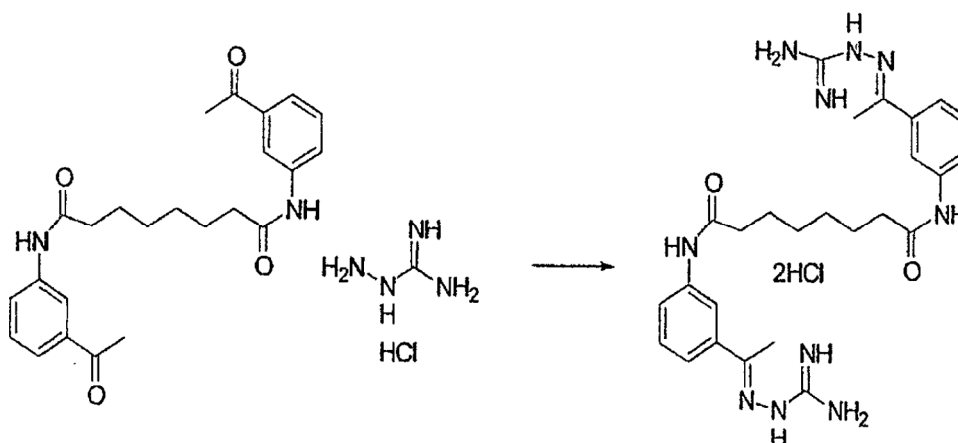


Se suspendió la diamida (149 mg, 0,341 mmol) en 10 ml de 2-metoxietanol. Se añadió el clorhidrato de aminoguanidina (113 mg, 1,02 mmol) y se calentó la mezcla a 95 °C durante 8 horas. Se añadió más clorhidrato de aminoguanidina (113 mg, 1,02 mmol) y se continuó agitando la mezcla de reacción de 95 a 100 °C durante otras 15 horas. La conversión todavía no era completa y se añadió otra vez clorhidrato de aminoguanidina (226 mg, 2,04 mmol) y se elevó la temperatura a 120 °C y se calentó durante 8 horas. Se repitió la adición y se agitó la mezcla otras 15 horas a esta temperatura. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se retiró el disolvente mediante evaporación rotatoria. El residuo se calentó con 25 ml de metanol hasta que se disolvió completamente. Se añadió una pequeña cantidad de agua (1 ml) y se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se recogieron los cristales que se habían formado para dar producto puro (60 mg, 28%): RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,29 (s, 2H), 10,16 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (s ancho, 6H), 7,59 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,27 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,00 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,38 (s, 6H), 2,31 (m, 4H), 1,59 (m, 4H), 1,30 (s ancho, 8H); CL/EM (EI) 549 (M+1); 571 (M+Na).

Análogo 11



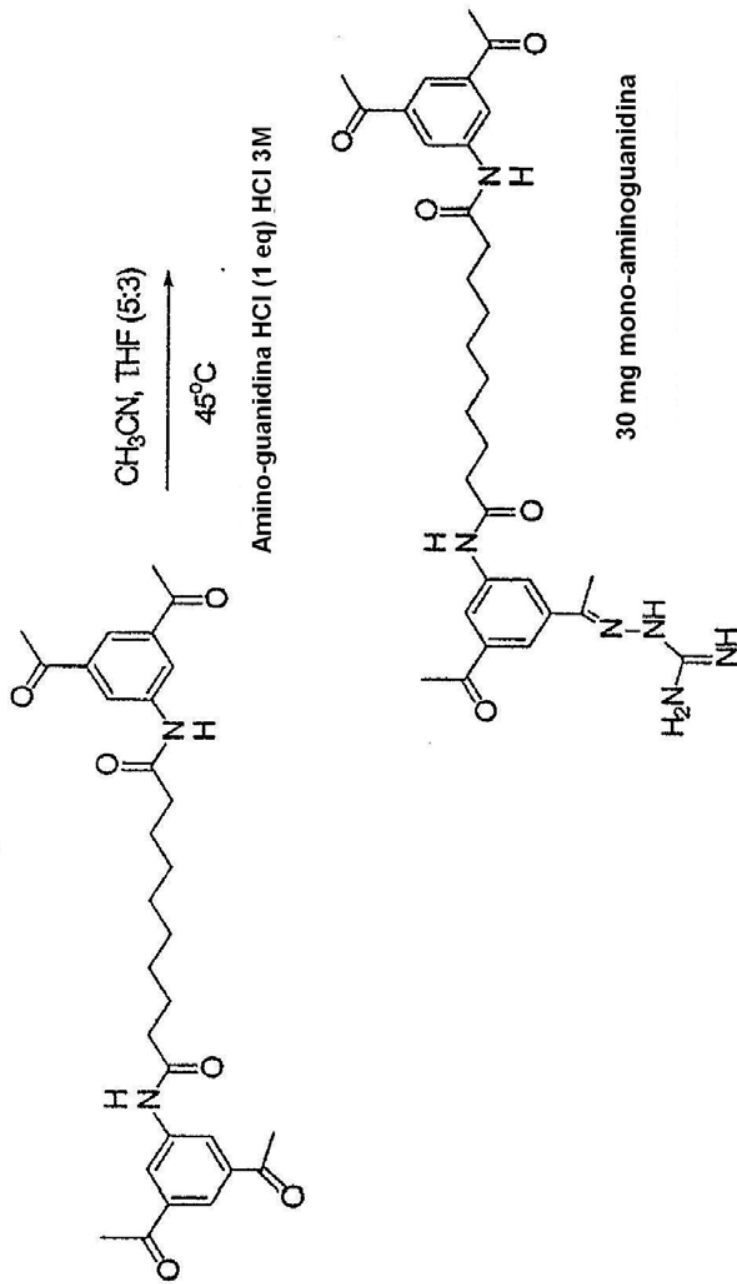
- 5 Se combinaron 3-acetilaniлина (201 mg, 1,49 mmol) y piridina (0,18 ml, 1,7 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno. Se añadió lentamente cloruro de sebacoilo (0,18 ml, 0,85 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se filtró la mezcla y se recogieron los sólidos. Esto dio 310 mg (95 %) del producto como un sólido blanco: CL/EM (EI) 437 (M+1), 459 (M+Na).



- 10 Se suspendió la diamida (272 mg, 0,623 mmol) en 10 ml de 2-metoxietanol. Se añadió clorhidrato de aminoguanidina (207 mg, 1,87 mmol) y se calentó la mezcla a 115 °C y se agitó durante 8 horas. Se añadió más clorhidrato de aminoguanidina (207 mg, 1,87 mmol) y se continuó agitando la mezcla a 115 °C durante un día. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se retiró el disolvente mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en 8 ml de metanol caliente y se añadió 1 ml de agua. Se dejó que la mezcla se enfriara lentamente a temperatura ambiente y se asentara durante 2 días. Se filtró la mezcla y se recogieron los cristales para dar producto puro (248 mg, 64 %): RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 2H), 10,00 (s, 2H), 7,98 (s, 2H), 7,72 (m, 8H), 7,33 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,30 (m, 10H), 1,59 (m, 4H), 1,30 (s, 8H); CL/EM (EI) 549 (M+1); 571 (M+Na).

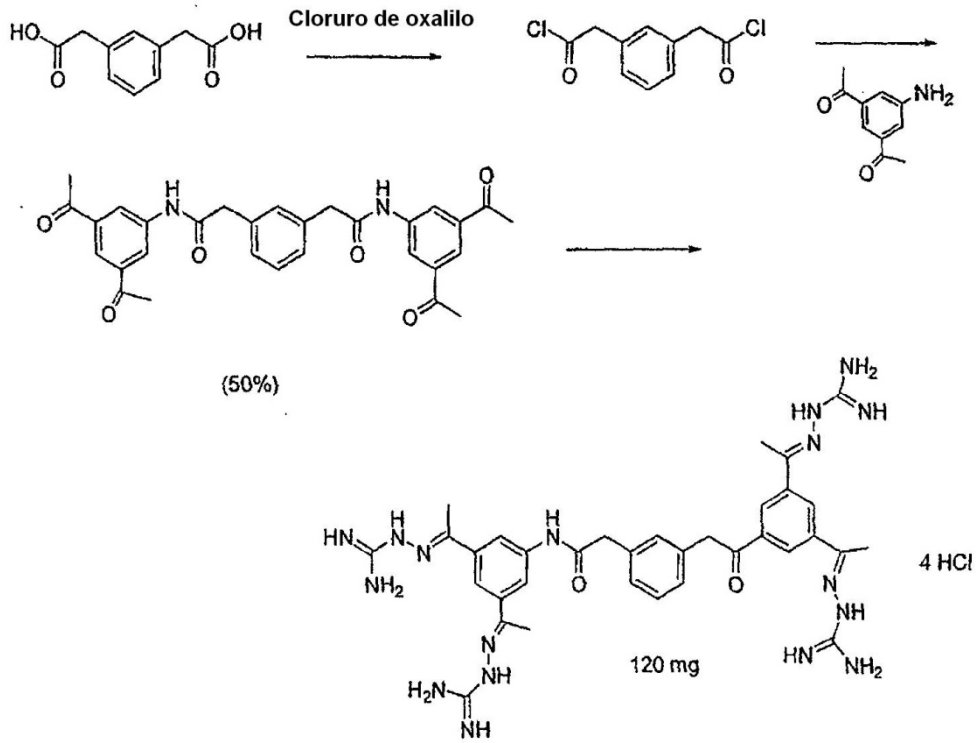
Otros compuestos:

- 20 Se prepararon 30 mg de mono-aminoguanidina. Del procedimiento de síntesis y purificación, esta era probablemente la base libre. El material era de calidad muy alta, del orden del 97-98 % por HPLC. Los datos de RMN también fueron limpios.

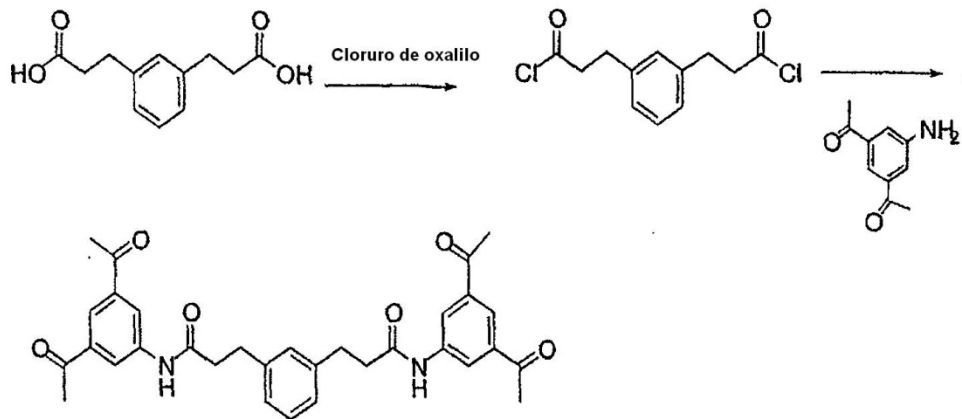


Compuesto de tetra-aminoguanidina:

Para estos compuestos se eligió la ruta del cloruro de ácido, puesto que había menos contaminación con subproductos de DCC.

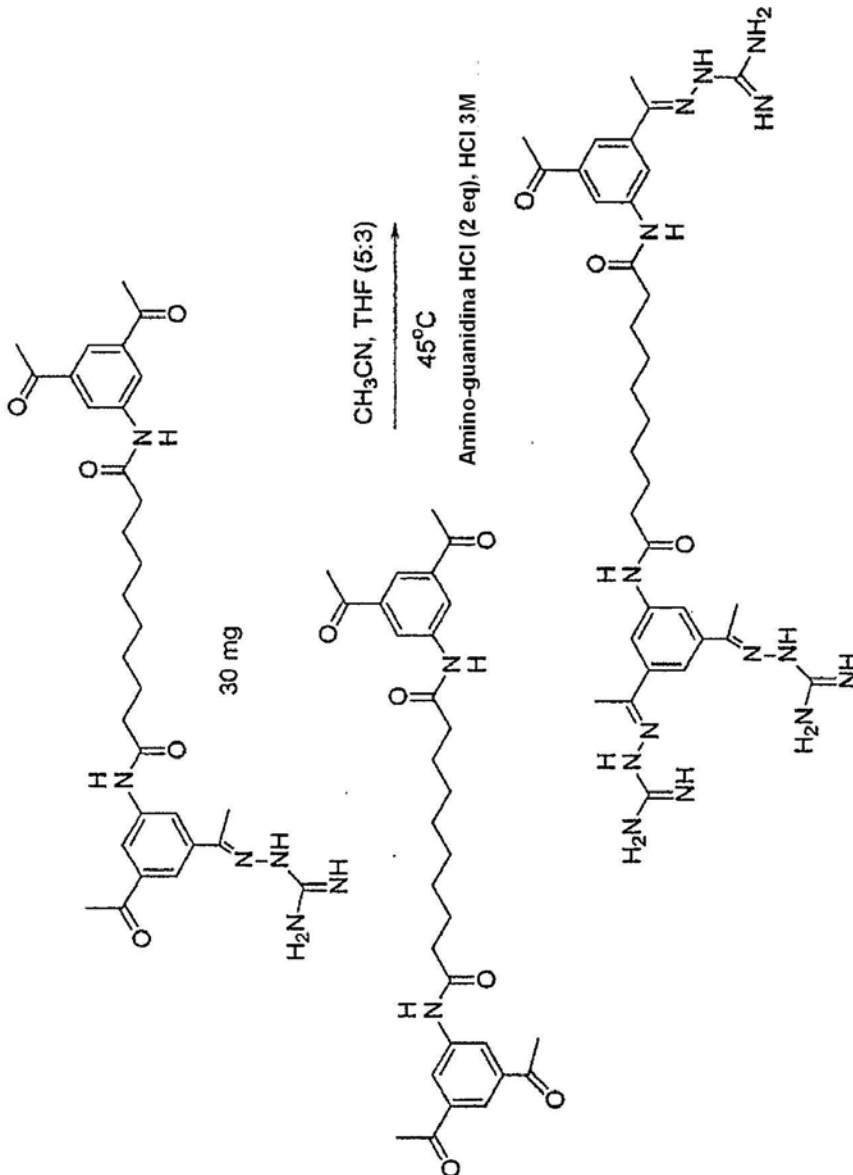


5 Compuesto de tetra-acetilo:

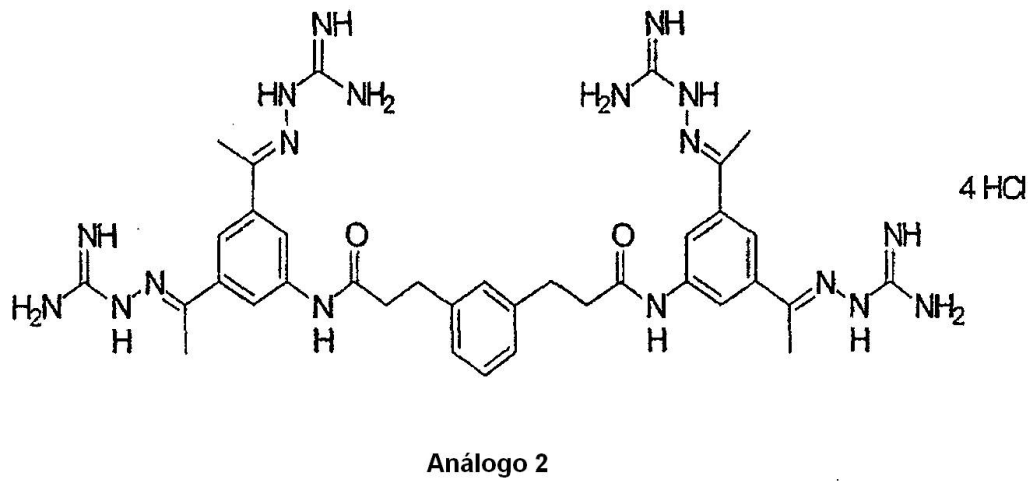
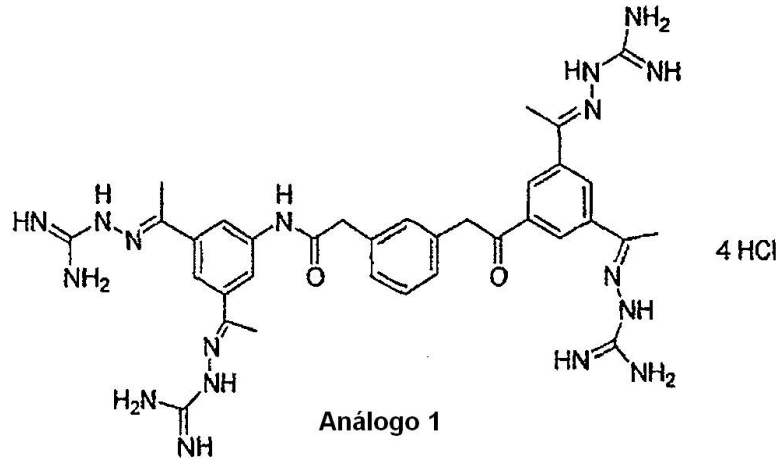


Compuesto de tris-aminoguanidina:

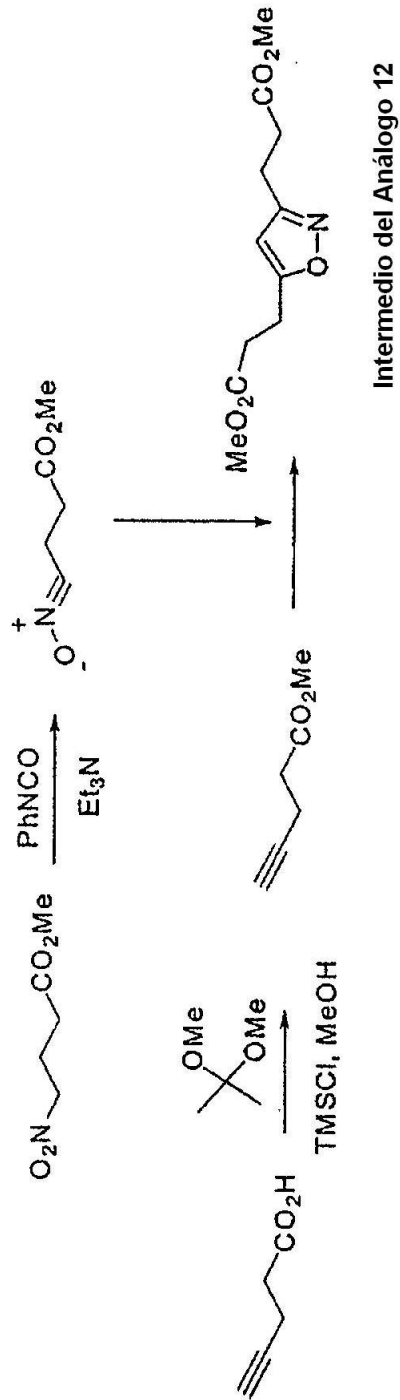
- 5 Usando condiciones similares a las de la síntesis de mono-aminoguanidina, se disolvió completamente el compuesto de tetra-acetilo en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}$ y se añadió una disolución de clorhidrato de amino-gauidina. Solamente se usaron dos equivalentes de amino-guanidina, puesto que el objetivo era elaborar la impureza de bis-aminoguanidina. Sin embargo, esta reacción produjo mono y tris amino-guanidina, con muy poca bis. La tris amino-guanidina precipitó desde la mezcla de reacción junto con algo de mono, dando como resultado una mezcla 3:1. Los intentos de purificarla mediante cromatografía no tuvieron éxito, aunque se volverá a intentar otra vez la cromatografía. No obstante, puede suceder que cada compuesto se comporte de modo diferente, y que cada uno requiera un esquema de purificación diferente.



Se prepararon los siguientes compuestos,



Esquema de reacción para intermedio del Análogo 12



Actividad anti-inflamatoria en células RAW 264.7:

Los presentes inventores midieron la capacidad de ocho artículos de prueba para inhibir la secreción de óxido nítrico y $TNF\alpha$ inducida por LPS desde macrófagos murinos.

5 Este estudio se realizó según el protocolo, procedimientos operativos estándar de la instalación de pruebas y los principios de la Normativa de Buenas Prácticas de Laboratorio de la FDA de EE.UU.

Compuestos:

Análogo 5

Análogo 6

Análogo 7

10 Análogo 9

Análogo 10

Análogo 11

Análogo 12

Análogo 13

15 CNI-1493

Procedimientos:

Los estudios se llevaron a cabo en cultivos de RAW 264.7.

Cultivo de células RAW 264.7:

20 Se mantuvieron macrófagos murinos RAW 264.7 (ATCC, TIB-71) en medio RPMI al 5 % de CO_2 , 37 °C (Fisher 15-040-CV, 1 mg/l de glutatión) con 10 % de suero fetal bovino (fbs, Fisher, lote 05069F) más L-glutamina 2 mM y penicilina/estreptomycin. Las células se subcultivaron cada dos o tres días. Las células se plaquearon en placas de 96 pocillos tratadas con cultivo tisular a una densidad de 1×10^5 células/pocillo y se incubaron al 5 % de CO_2 , 37 °C durante al menos una hora antes de la iniciación del ensayo. Las células se lavaron con RPMI con 10 % de fbs antes de la iniciación del ensayo.

25 Actividad antiinflamatoria:

Se pesaron los compuestos, se disolvieron en DMSO para preparar disoluciones madre de 10 mg/ml y se diluyeron en serie en RPMI. Las células RAW 264.7 plaqueadas en placas se pretrataron por duplicado con los compuestos de prueba, control (CNI-1493) o vehículo durante 1 hora a concentraciones finales de 0, 0,1, 1,0, 10 y 100 $\mu g/ml$. Se estimularon las células con 100 ng/ml de LPS (E. coli 0111:B4) y se incubaron al 5 % de CO_2 , 37 °C durante 24 horas. Los medios se recogieron y se almacenaron a -20 °C.

30 Cuantificación de $TNF\alpha$:

Se midió la $TNF\alpha$ murina mediante ELISA (BioSource o fuente comercial comparable) siguiendo las instrucciones de los proveedores. Los medios almacenados se diluyeron a 1:30.

Medición de óxido nítrico (nitrito):

35 A 50 μl de medio exento de células, se le añadieron 50 μl de reactivo de Griess (1 parte de diHCl de naftiletildiamina al 0,1 %, 1 parte de sulfanilamida al 1,32 % en ácido acético al 60 %) y se incubaron a temperatura ambiente durante no más de 5 minutos. Se leyeron las muestras en un lector de placas de microvaloración a 540 nm y se compararon en una curva normalizada de nitrito de 0,1-5 mmol.

La totalidad de cada una de las siguientes referencias se incorpora en el presente documento por referencia:

40 Bianchi, M y col., Mol Med, 1995, 1:254-266.

Bianchi, M y col., J Exp Med, 1996, 183:927-936.

Resultados y discusión:

Cuatro compuestos, el análogo 10, el análogo 12, el análogo 5 y el análogo 11, inhiben la liberación de $TNF\alpha$ de

células RAW 264.7 inducida por LPS con valores de CI_{50} de 8,8, 26,7, 27,7 y 47,6 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente (Figura 1). CNI-1493 inhibe la liberación de $\text{TNF}\alpha$ a un CI_{50} de aproximadamente 8 $\mu\text{g/ml}$. Los restantes compuestos tienen poco efecto ($CI_{50} > 50 \mu\text{g/ml}$) o ninguno ($CI_{50} > 100 \mu\text{g/ml}$) sobre la liberación de $\text{TNF}\alpha$.

- 5 La liberación de óxido nítrico es inhibida por CNI-1493 (figura 2) con CI_{50} de aproximadamente 5,5 $\mu\text{g/ml}$. La liberación de óxido nítrico es inhibida con valores de CI_{50} de $< 1 \mu\text{g/ml}$ por el análogo 5, el análogo 12 y el análogo 7 y en menor magnitud por los restantes compuestos (figura 2).

Las figuras 3 y 4 muestran los resultados combinados respecto a la inhibición de la liberación de óxido nítrico y $\text{TNF}\alpha$. Parece que no existe correlación absoluta entre actividad respecto a inhibición de óxido nítrico e inhibición de la liberación de $\text{TNF}\alpha$.

- 10 La figura 5 muestra estructuras y resultados de estos y otros compuestos.

Conclusiones:

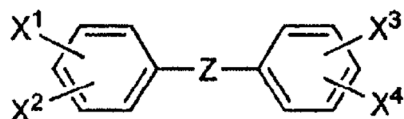
El análogo 10, el análogo 12, el análogo 5 y el análogo 11 inhiben la liberación de $\text{TNF}\alpha$ de células RAW 264.7 inducida por LPS con valores de CI_{50} de 8,8, 26,7, 27,7 y 47,6 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

El análogo 5, el análogo 12 y el análogo 7 inhiben la liberación de óxido nítrico con valores de CI_{50} de $< 1 \mu\text{g/ml}$.

- 15 Parece que no existe correlación absoluta entre actividad respecto a inhibición de óxido nítrico e inhibición de la liberación de $\text{TNF}\alpha$.

REIVINDICACIONES

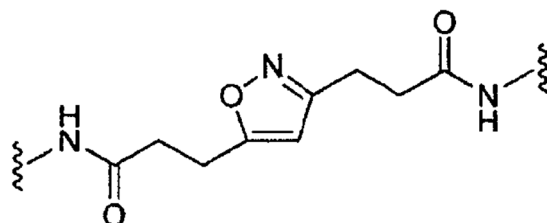
1. Un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal del mismo;

5 en la que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son cada uno $\text{NH}_2\text{C}(=\text{NH})\text{-NH-N}=\text{CCH}_3$; y

en la que Z es:



2. Una composición que comprende un compuesto según se define en la reivindicación 1 o una sal del mismo, y al menos un vehículo, excipiente, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 3. La composición de la reivindicación 2, en la que el compuesto está en forma de sal.

4. Un compuesto según se define en la reivindicación 1 para su uso como medicamento.

5. Un compuesto según se define en la reivindicación 1 para su uso como medicamento para inhibir la liberación de $\text{TNF}\alpha$, NO o ambos.

15 6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que el medicamento es un medicamento para inhibir la liberación de $\text{TNF}\alpha$.

7. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que el medicamento es un medicamento para inhibir la liberación de NO.

8. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento.

20 9. El uso de la reivindicación 8, en el que el medicamento es un medicamento para inhibir la liberación de $\text{TNF}\alpha$, NO o ambos.

10. El uso de la reivindicación 8, en el que el medicamento es un medicamento para inhibir la liberación de $\text{TNF}\alpha$.

11. El uso de la reivindicación 8, en el que el medicamento es un medicamento para inhibir la liberación de NO.

12. El compuesto de la reivindicación 1, que está en forma de sal.

25 13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que la forma de sal es una sal de adición de ácido del compuesto con uno o más ácidos que se seleccionan del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido sulfónico, ácido fosfónico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido p-aminobenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido nitroso, ácido hidroxietanosulfónico, ácido etileno-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftilsulfónico, ácido sulfanílico, ácido alcanforsulfónico, ácido *de China*, ácido mandélico, ácido o-metilmandélico, ácido hidrógeno bencensulfónico, ácido pícrico, ácido adípico, ácido d-o-toliltartárico, ácido tartrónico, ácido a-toluico, ácido (o,m,p)-toluico, ácido naftilaminsulfónico, y una combinación de los mismos.

30

14. El compuesto de la reivindicación 12, en el que la forma de sal es una o más de las sales mucato, isetionato, acetato, glutamato, L-lactato, L-tartrato, tosilato, mesilato, fumarato, maleato, citrato, sulfato o una combinación de las mismas.

Figura 1

Fármaco	CI₅₀ (µg/ml)
Análogo 5	27,71
Análogo 6	99,64
Análogo 7	75,79
Análogo 9	78,08
Análogo 10	8,75
Análogo 11	47,55
Análogo 12	26,71
Análogo 13	>100
CNI-1493	7,71
CNI-1493	8,67

Figura 2

Fármaco	CI₅₀ (µg/ml)
Análogo 5	0,11
Análogo 6	1,57
Análogo 7	0,63
Análogo 7	0,58
Análogo 9	6,52
Análogo 9	9,93
Análogo 10	5,79
Análogo 10	6,67
Análogo 11	27,94
Análogo 12	0,36
Análogo 13	50,14
CNI-1493	5,86
CNI-1493	5,36

Figura 3

	CI ₅₀ (µg/ml)	CI ₅₀ (µg/ml)
Fármaco	TNF α	Óxido Nítrico
Análogo 5	27,71	0,11
Análogo 6	99,64	1,57
Análogo 7	75,79	0,63
Análogo 9	78,08	6,52
Análogo 10	8,75	5,79
Análogo 11	47,55	27,94
Análogo 12	26,71	0,36
Análogo 13	>100	50,14
CNI-1493	7,71	5,86
CNI-1493	8,67	5,36

Figura 4

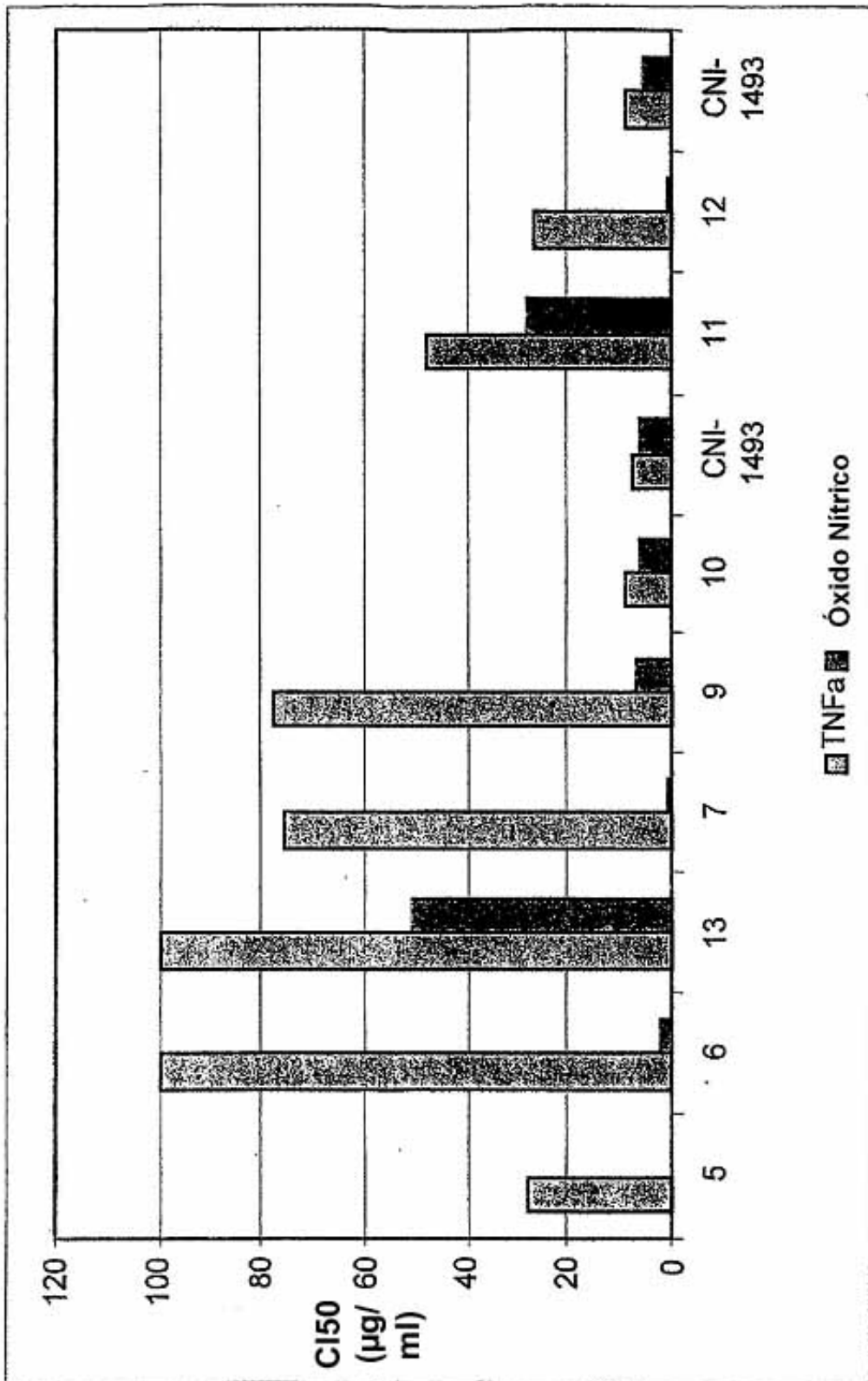
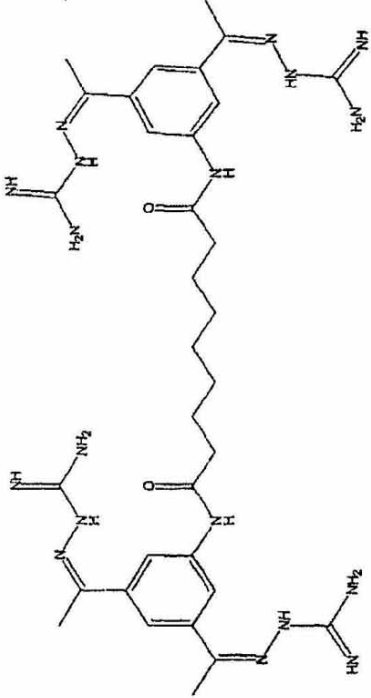
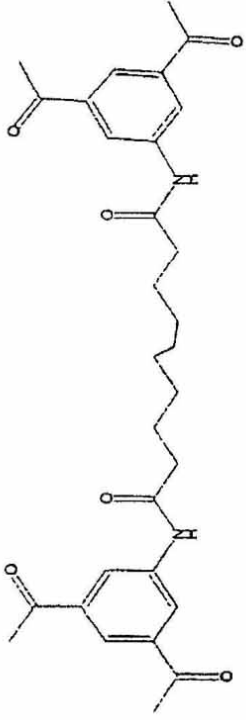
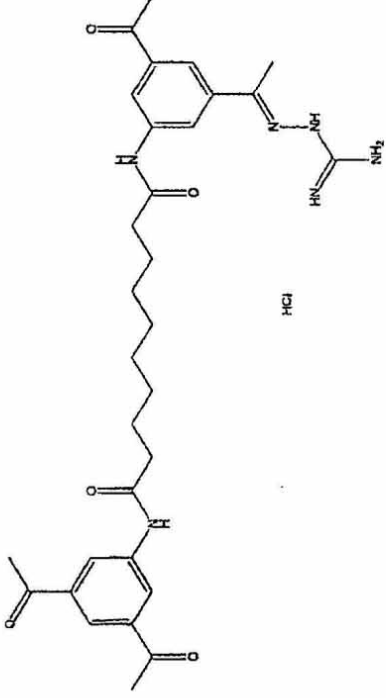
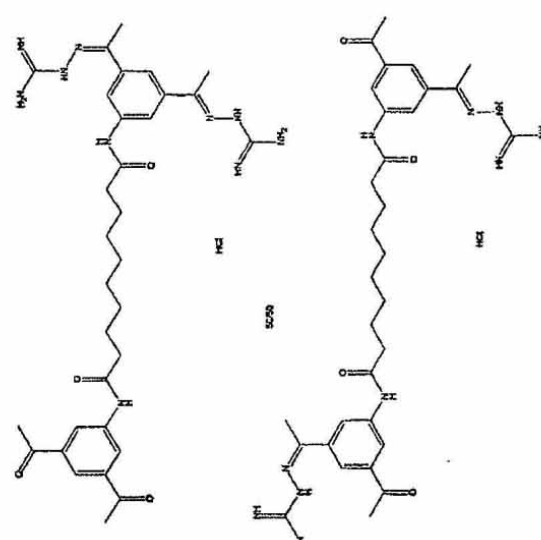
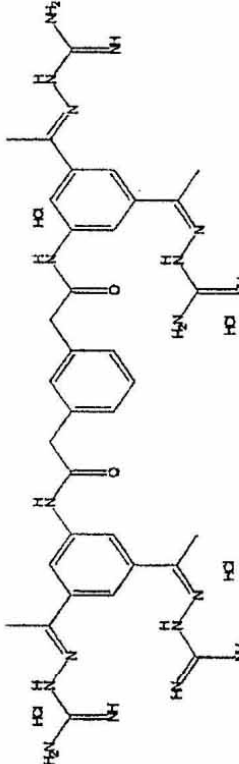
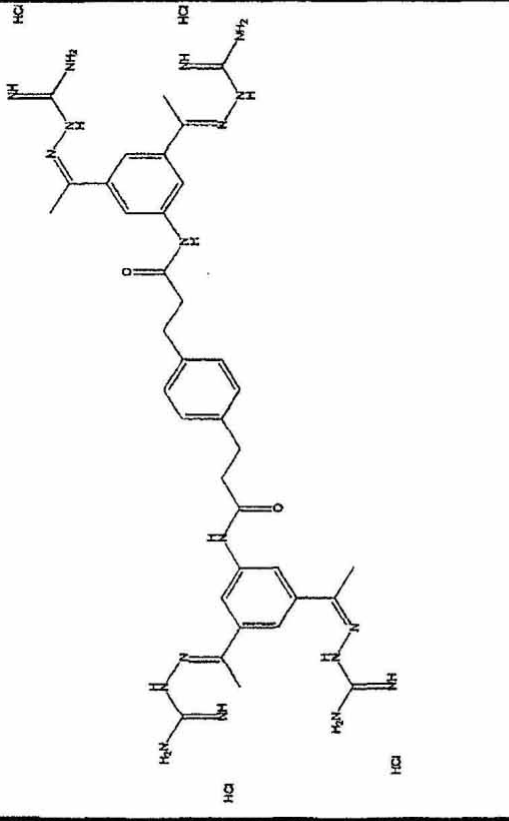
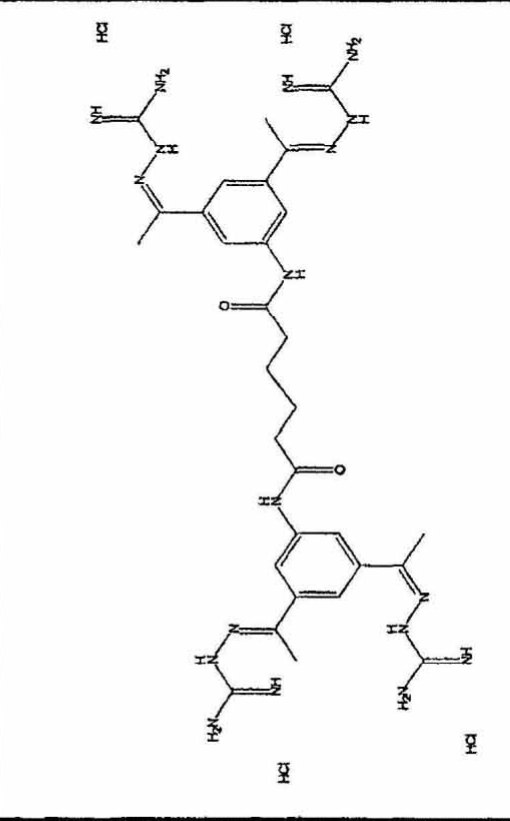


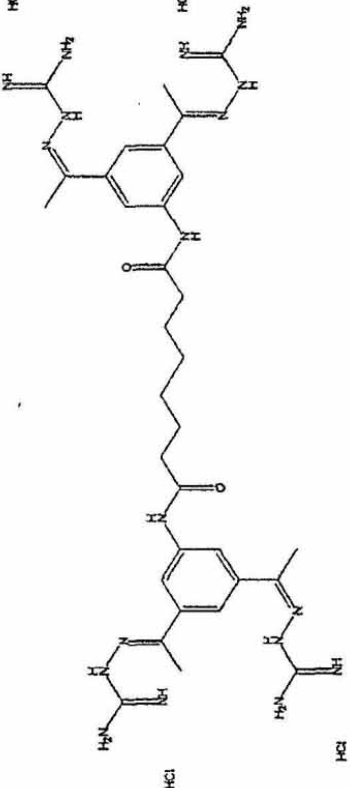
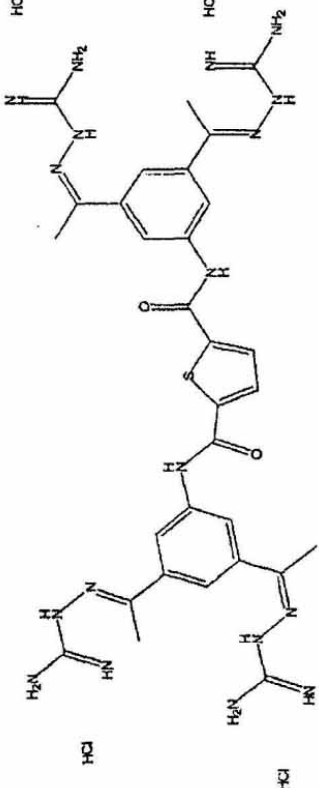
Figura 5

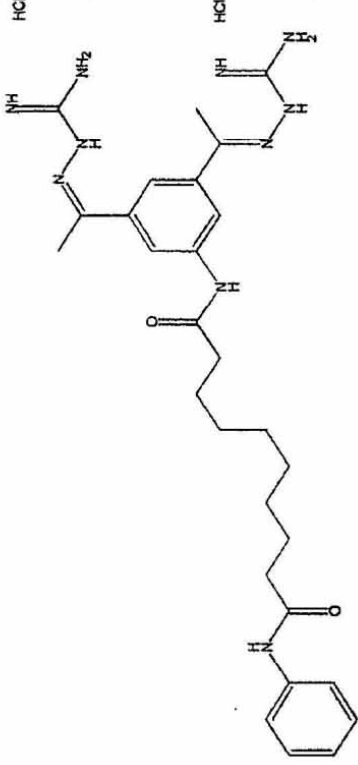
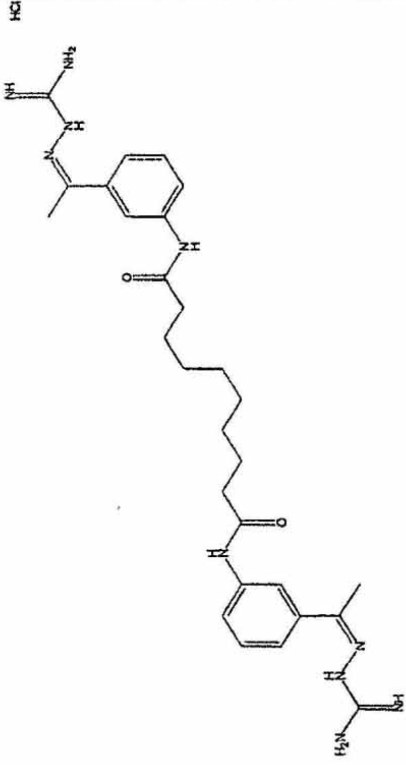
ID comp.	Estructura	FM	PM	TNF μg/ml (μmol)	NO μg/ml (μmol)
Análogo 3		C33H50N18O2	730,9	44,54 (60,9)*	0,69 (0,94)*

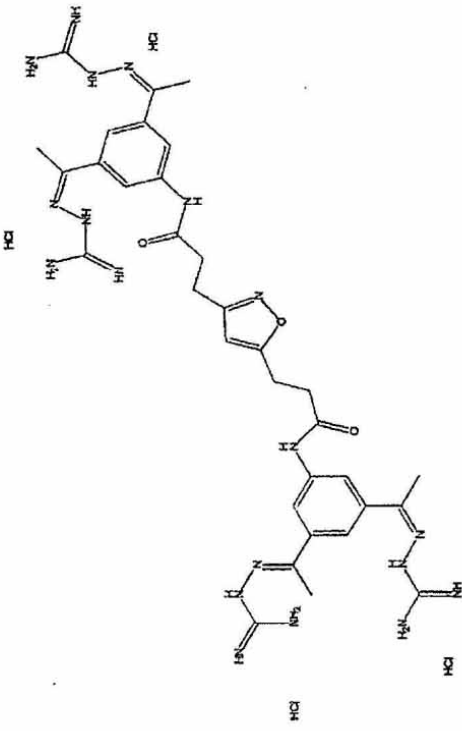
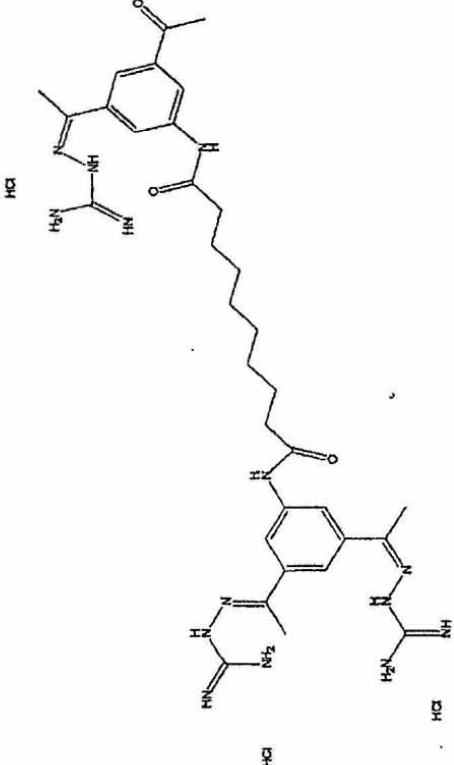
<p>Análogo 4</p>		<p>C30H36N2O6</p>	<p>520,6</p>	<p>>100 (>192)</p>	<p>75,41 (145)</p>
<p>Análogo 5</p>		<p>C31H41ClN6O5</p>	<p>613,2</p>	<p>27,71 (45)</p>	<p>0,11 (0,179)</p>

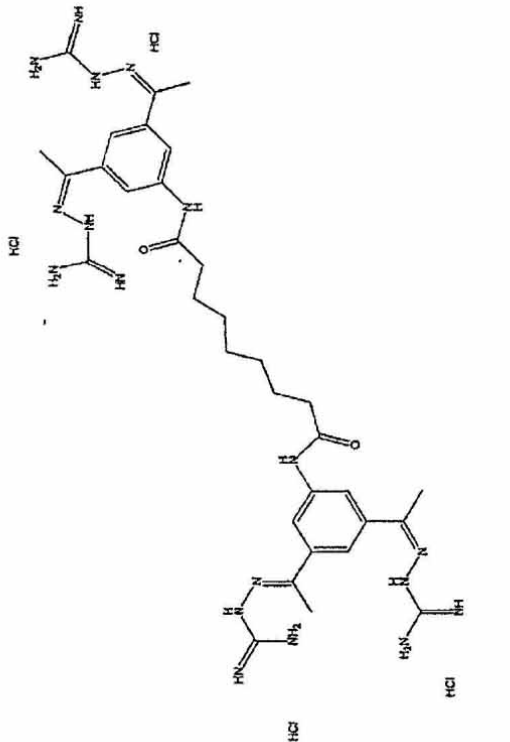
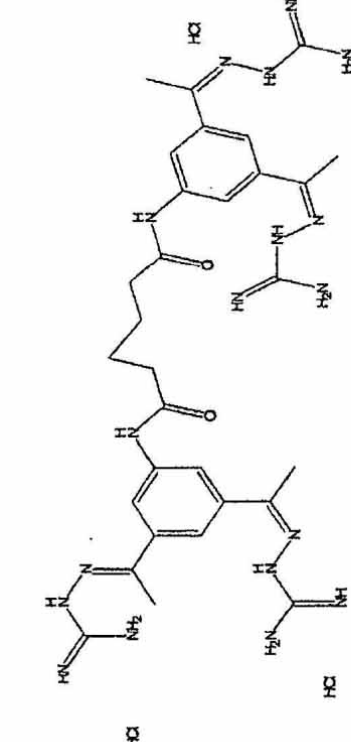
<p>Análogo 6</p>		<p>C32H46Cl2N10O4</p>	<p>705,2</p>	<p>99,64 (141)</p>	<p>1,57 (2,23)</p>
<p>Análogo 1</p>		<p>C34H44N18O2* 4HCl</p>	<p>882,7</p>		

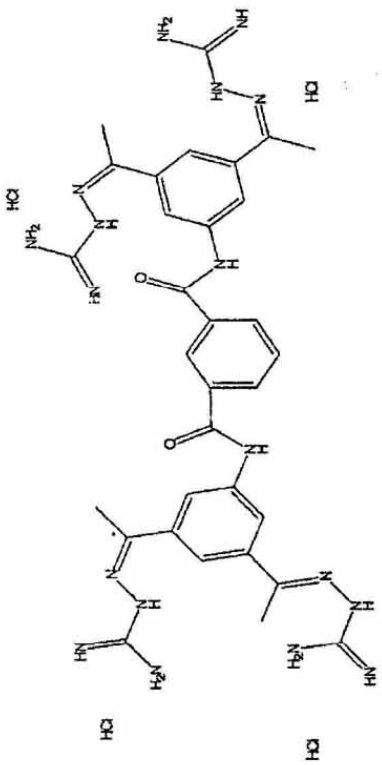
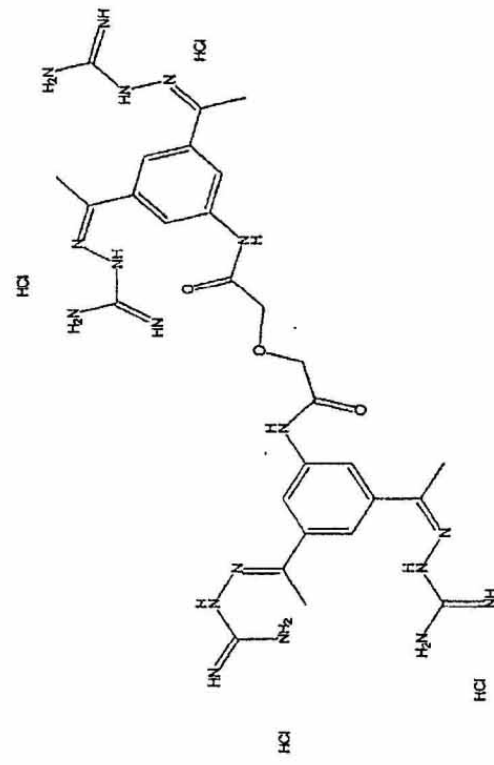
<p>Análogo 2</p>		<p>C36H48N18O2* 4HCl</p>	<p>765</p>	<p>0,63 (,757)</p>	
<p>Análogo 7</p>		<p>C30H49Cl4N18O2</p>	<p>832,3</p>	<p>75,79 (91)</p>	

<p>Análogo 8</p>		<p>C32H52Cl4N18O2</p>	<p>860,3</p>	<p>78,08 (90,7)</p>	<p>6,52 (7,57)</p>
<p>Análogo 9</p>		<p>C30H42Cl4N18O2</p> <p>S</p>	<p>860,7</p>	<p>78,08 (90,7)</p>	<p>6,52 (7,57)</p>

<p>Análogo 10</p>	 <p>HCl</p>	<p>621,6</p>	<p>8,75 (14,08)</p>	<p>5,79 (9,3)</p>
<p>Análogo 11</p>	 <p>HCl</p>	<p>621,6</p>	<p>47,55 (76,5)</p>	<p>27,94 (44,9)</p>

<p>Análogo 12</p>	 <p>The structure of Análogo 12 is a complex molecule consisting of two 2,4-diaminopyrimidin-5(1H)-one units. Each pyrimidine ring is substituted with a methyl group at the 6-position and a 2-amino-2-methylpropanamide group at the 2-position. The two pyrimidine rings are linked via their 4-positions to a central amide group (-NH-CO-). This central amide group is further connected to a propyl chain, which is attached to a furfuryl ring system.</p>	<p>C33H49Cl4N19O3</p>	<p>901,7</p>	<p>26,71 (29,6)</p>	<p>0,36 (,399)</p>
<p>Análogo 13</p>	 <p>The structure of Análogo 13 is a complex molecule consisting of two 2,4-diaminopyrimidin-5(1H)-one units. Each pyrimidine ring is substituted with a methyl group at the 6-position and a 2-amino-2-methylpropanamide group at the 2-position. The two pyrimidine rings are linked via their 4-positions to a central amide group (-NH-CO-). This central amide group is further connected to a long, flexible alkyl chain (approximately 10 carbons long), which is attached to another amide group. This second amide group is linked to a 2,4-diaminopyrimidin-5(1H)-one unit that is substituted with a methyl group at the 6-position and a 2-amino-2-methylpropanamide group at the 2-position.</p>	<p>C33H48N14O3</p>	<p>688,8</p>	<p>>100 (>145)</p>	<p>50,14 (72,8)</p>

<p>Análogo 14</p>		<p>C33H54Cl4N19O2</p>	<p>876,7</p>		
<p>Análogo 15</p>		<p>C30H44N18O2(4H Cl)</p>	<p>832,3</p>		

<p>Análogo 16</p>		<p>C32H44Cl4N18O2</p>	<p>852,3</p>		
<p>Análogo 17</p>		<p>C28H44Cl4N18O3</p>	<p>820,3</p>		