

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 551**

51 Int. Cl.:

**C07D 233/54** (2006.01)

**C07D 235/06** (2006.01)

**A61K 31/4164** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2008 E 08736360 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2142513**

54 Título: **Derivados de nitrovinil-diamina como inhibidores de la glutaminil ciclasa**

30 Prioridad:

**18.04.2007 US 912537 P**

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

**16.06.2014**

73 Titular/es:

**PROBIODRUG AG (100.0%)  
WEINBERGWEG 22  
06120 HALLE/SAALE, DE**

72 Inventor/es:

**BUCHHOLZ, MIRKO;  
HEISER, ULRICH y  
HAMANN, ANTJE**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 468 551 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

Derivados de nitrovinil-diamina como inhibidores de la glutaminil ciclasa

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a derivados nuevos de nitrovinilo como inhibidores de glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5). La QC cataliza la ciclación intramolecular de residuos de glutamina N-terminales para dar ácido piroglutámico (5-oxo-prolilo, pGlu\*) con liberación de amoniaco y la ciclación intramolecular de residuos de glutamato N-terminales para dar ácido piroglutámico con liberación de agua.

**Antecedentes de la invención**

10 La glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5) cataliza la ciclación intramolecular de residuos de glutamina N-terminales para dar ácido piroglutámico (pGlu\*) liberando amoniaco. Se aisló por primera vez una QC por Messer a partir de látex de la planta tropical *Carica papaya* en 1963 (Messer, M. 1963 Nature 4874, 1299). 24 años después, se describió una actividad enzimática correspondiente en la pituitaria de animales (Busby, W. H. J. y col. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. y Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U.S.A. 84, 3628-3632). Para la QC de mamíferos, la conversión de Gln en pGlu mediante QC pudo demostrarse para los precursores de TRH y GnRH (Busby, W. H. J. y col. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. y Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U.S.A. 84, 3628-3632). Además, experimentos de localización iniciales de QC revelaron una ubicación conjunta con sus productos teóricos de catálisis en pituitaria bovina, mejorando adicionalmente la función sugerida en la síntesis de hormonas peptídicas (Bockers, T. M. y col. 1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453). Por el contrario, la función fisiológica de la planta de QC está menos clara. En el caso de la enzima de *C. papaya*, se sugirió un papel en la defensa de la planta frente a microorganismos patógenos (El Moussaoui, A. y col. 2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570). Las QC teóricas de otras plantas se identificaron recientemente mediante comparaciones de secuencias (Dahl, S. W. y col. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). La función fisiológica de estas enzimas, no obstante, es todavía ambigua.

25 Las QC conocidas de plantas y animales muestran una especificidad estricta por L-glutamina en la posición N-terminal de los sustratos y se halló que su comportamiento cinético obedece a la ecuación de Michaelis-Menten (Pohl, T. y col. 1991 Proc Natl Acad Sci U.S.A. 88, 10059-10063; Consalvo, A. P. y col. 1988 Anal Biochem 175, 131-138; Gololobov, M. Y. y col. 1996 Biol Chem Hoppe Seyler 377, 395-398). Una comparación de las estructuras primarias de las QC de *C. papaya* y las de QC muy conservada de mamíferos, no obstante, no reveló ninguna homología de secuencia (Dahl, S. W. y col. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Mientras que parece que las QC vegetales pertenecen a una nueva familia de enzimas (Dahl, S. W. y col. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36), se halló que las QC de mamífero tenían una homología de secuencia marcada con aminopeptidasas bacterianas (Bateman, R. C. y col. 2001 Biochemistry 40, 11246-1 1250), lo que conduce a la conclusión de que las QC de plantas y de animales tienen diferentes orígenes evolutivos.

35 Recientemente, se ha demostrado que la QC humana recombinante, así como la actividad de QC de extractos cerebrales, catalizan tanto el glutaminilo N-terminal como la ciclación de glutamato. Lo más sorprendente es el hallazgo de que la conversión de Glu<sub>1</sub> catalizada por ciclasa está favorecida a un pH de aproximadamente 6,0 mientras que la conversión de Gln<sub>1</sub> para dar derivados de pGlu tiene lugar a un pH óptimo de aproximadamente de 8,0. Ya que la formación de péptidos relacionados con pGlu-A $\beta$  puede suprimirse mediante la inhibición de QC humana recombinante y la actividad de QC a partir de extractos de pituitaria porcina, la enzima QC es una diana en el desarrollo farmacológico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

40 Los primeros inhibidores de QC se describen en los documentos WO 2004/098625, WO 2004/098591, WO 2005/039548 y WO 2005/075436.

El documento EP 02011349.4 divulga polinucleótidos que codifican glutaminil ciclasa de insectos, así como polipéptidos codificados por los mismos y su uso en procedimientos de selección de agentes que reducen la actividad de la glutaminil ciclasa. Dichos agentes son útiles como plaguicidas.

**Definiciones**

Los términos "K<sub>i</sub>" o "K<sub>i</sub>" y "K<sub>D</sub>" son constantes de unión que describen la unión de un inhibidor a y la subsiguiente liberación de, una enzima. Otra medida es el valor de "CI<sub>50</sub>", que refleja la concentración del inhibidor que, a una concentración de sustrato dada, da como resultado una actividad enzimática del 50 %.

50 La expresión "inhibidor de DP IV" o "inhibidor de dipeptidil peptidasa IV" es conocida, en general, por el experto en la técnica y significa inhibidores de enzimas que inhiben la actividad catalítica de DP IV o enzimas similares a DP IV.

La "actividad de DP IV" se define como la actividad catalítica de dipeptidil peptidasa IV (DP IV) y enzimas similares a DP IV. Estas enzimas son post-prolina (en una menor medida post-alanina, post-serina o post-glicina) que escinden serina proteasas que se encuentran en diversos tejidos del organismo de un mamífero, incluidos el riñón, el hígado y los intestinos, en los que retiran dipéptidos del extremo N-terminal de péptidos biológicamente activos con una especificidad elevada cuando la prolina o la alanina forman los residuos que están adyacentes al aminoácido N-

terminal en su secuencia.

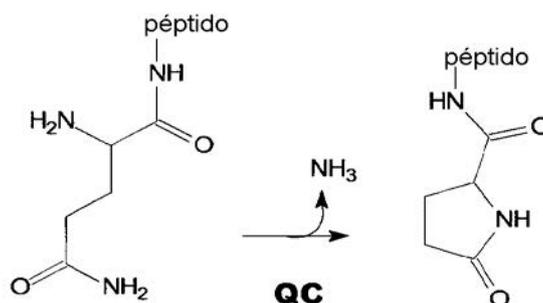
La expresión "inhibidor de PEP" o "inhibidor de prolil endopeptidasa" es conocida, en general, por el experto en la técnica y significa inhibidores de enzimas que inhiben la actividad catalítica de prolil endopeptidasa (PEP, prolil oligopeptidasa, POP).

- 5 La "actividad de PEP" se define como la actividad catalítica de una endoproteasa que es capaz de hidrolizar enlaces de post-prolina en péptidos o proteínas en las que la prolina es un aminoácido en la posición 3 o superior contando desde el extremo N-terminal de un péptido o sustrato proteico.

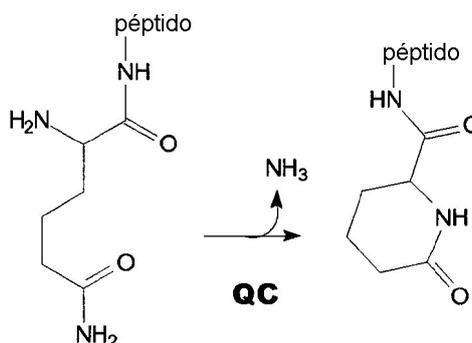
10 El término "QC", tal como se usa en el presente documento comprende glutaminil ciclasa (QC) y enzimas similares a QC. La QC y las enzimas similares a QC tienen una actividad enzimática idéntica o similar, que se define más adelante como actividad de QC. A este respecto, las enzimas similares a QC pueden diferir fundamentalmente en su estructura molecular de la QC. Ejemplos de enzimas similares a QC son las proteínas similares a glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCTL) de seres humanos (GenBank NM\_017659), ratón (GenBank BC058181), *Macaca fascicularis* (GenBank AB168255), *Macaca mulatta* (GenBank XM\_001110995), *Canis familiaris* (GenBank XM\_541552), *Rattus norvegicus* (GenBank XM\_001066591), *Mus musculus* (GenBank BC058181) y *Bos taurus* (GenBank BT026254).

15 La expresión "actividad de QC", tal como se usa en el presente documento, se define como la ciclación intramolecular de residuos de glutamina N-terminales para dar ácido piroglutámico (pGlu\*) o de L-homoglutamina o L-β-homoglutamina N-terminales para dar un derivado de piro-homoglutamina cíclico con liberación de amoníaco. Véanse los esquemas 1 y 2 siguientes.

20 **Esquema 1: Ciclación de glutamina mediante QC**

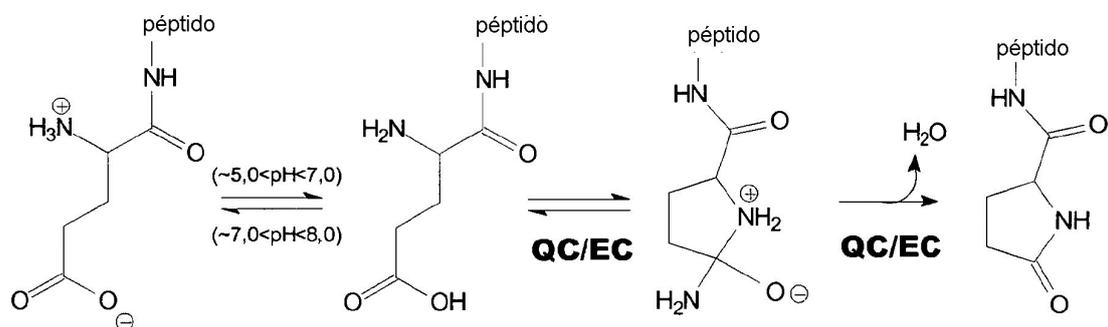


**Esquema 2: Ciclación de L-homoglutamina mediante QC**



25 El término "EC", tal como se usa en el presente documento, comprende la actividad de QC y enzimas similares a QC como glutamato ciclasa (EC), que se define más adelante como actividad de EC.

La expresión "actividad de EC", tal como se usa en el presente documento, se define como ciclación intramolecular de residuos de glutamato N-terminales para dar ácido piroglutámico (pGlu\*) mediante la QC. Véase el esquema 3 siguiente.

**Esquema 3: Ciclación N-terminal de glutamil péptidos no cargados mediante la QC (EC)**

La expresión "inhibidor de QC" o "inhibidor de glutaminil ciclasa" es conocida, en general, por el experto en la técnica y significa inhibidores de enzimas que inhiben la actividad catalítica de glutaminil ciclasa (QC) o su actividad de glutamil ciclasa (EC).

Potencia de inhibición de QC

A la luz de la correlación con la inhibición de QC, en realizaciones preferentes, el procedimiento objeto y el uso médico usan un agente con una  $Cl_{50}$  para la inhibición de QC de 10  $\mu\text{M}$  o inferior, más preferentemente de 1  $\mu\text{M}$  o inferior, incluso más preferentemente de 0,1  $\mu\text{M}$  o inferior o 0,01  $\mu\text{M}$  o inferior o del modo más preferente de 0,001  $\mu\text{M}$  o inferior. De hecho, se consideran inhibidores con valores de  $K_i$  en el intervalo micromolar inferior, preferentemente el nanomolar e incluso más preferentemente el picomolar. Por lo tanto, aunque los agentes activos se describen en el presente documento, por conveniencia, como "inhibidores de QC", se entenderá que no se pretende que dicha nomenclatura limite el objeto de la invención a un mecanismo de acción particular.

Peso molecular de inhibidores de QC

En general, los inhibidores de QC del procedimiento objeto o el uso médico serán moléculas pequeñas, por ejemplo con pesos moleculares de 500 g/mol o inferiores, 400 g/mol o inferiores, preferentemente de 350 g/mol o inferiores e incluso más preferentemente de 300 g/mol o inferiores e incluso de 250 g/mol o inferiores.

El término "sujeto", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente a un mamífero, del modo más preferente a un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que se intenta conseguir por parte de un investigador, veterinario, médico u otro facultativo, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" abarca tanto el uso en seres humanos como el uso veterinario. Por ejemplo, la expresión "farmacéuticamente aceptable" abarca un compuesto veterinariamente aceptable o un compuesto aceptable en medicina humana y cuidado de la salud.

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la expresión "alquilo", a menos que esté limitada específicamente, denota un grupo alquilo  $C_{1-12}$ , de forma adecuada un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo un grupo alquilo  $C_{1-4}$ . Los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Los grupos alquilo adecuados incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo), pentilo (por ejemplo n-pentilo), hexilo (por ejemplo n-hexilo), heptilo (por ejemplo n-heptilo) y octilo (por ejemplo n-octilo). La raíz "alc" o "alq", por ejemplo en los términos "alcoxi", "haloalquilo" y "tioalquilo" debería interpretarse de acuerdo con la definición de "alquilo". Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi), butoxi (por ejemplo, n-butoxi), pentoxi (por ejemplo, n-pentoxi), hexoxi (por ejemplo, n-hexoxi), heptoxi (por ejemplo, n-heptoxi) y octoxi (por ejemplo, n-octoxi). Los ejemplos de grupos tioalquilo incluyen metiltio-. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluoroalquilo, por ejemplo  $CF_3$ .

La expresión "alqueno", a menos que se limite específicamente, denota un grupo alqueno  $C_{2-12}$ , de forma adecuada un grupo alqueno  $C_{2-6}$ , por ejemplo un grupo alqueno  $C_{2-4}$ , que contiene al menos un doble enlace en cualquier ubicación deseada y que no contiene ningún triple enlace. Los grupos alqueno pueden ser de cadena lineal o ramificados. Los ejemplos de grupos alqueno que incluyen un doble enlace incluyen propeno y buteno. Los ejemplos de grupos alqueno que incluyen dos dobles enlaces incluyen pentadieno, por ejemplo (1E, 3E)-pentadieno.

La expresión "alquino", a menos que se limite específicamente, denota un grupo alquino  $C_{2-12}$ , de forma adecuada

un grupo alquínulo  $C_{2-6}$ , por ejemplo un grupo alquínulo  $C_{2-4}$ , que contiene al menos un triple enlace en cualquier ubicación deseada y puede o no puede contener también uno o más enlaces dobles. Los grupos alquínulo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Los ejemplos de grupos alquínulo incluyen propínulo y butínulo.

5 La expresión "alquilenno" denota una cadena de fórmula  $-(CH_2)_n-$  en la que  $n$  es un número entero, por ejemplo 2-5, a menos que se indique lo contrario.

La expresión "cicloalquilo", a menos que se limite específicamente, denota un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$  (es decir, de 3 a 10 átomos de carbono de anillo), más adecuadamente un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , por ejemplo un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$ . Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El número más adecuado de átomos de carbono de anillo es de tres a seis.

10 La expresión "cicloalquénulo", a menos que se limite específicamente, denota un grupo cicloalquénulo  $C_{5-10}$  (es decir, de 5 a 10 átomos de carbono de anillo), más adecuadamente un grupo cicloalquilo  $C_{5-8}$ , por ejemplo un grupo cicloalquilo  $C_{5-6}$ . Los ejemplos de grupos cicloalquénulo incluyen ciclopropénulo, ciclohexénulo, ciclohepténulo y cicloocténulo. El número más adecuado de átomos de carbono de anillo es de cinco a seis.

15 La expresión "carbocíclico", a menos que se limite específicamente, denota cualquier sistema anular en el que todos los átomos de anillo son carbonos y que contiene entre tres y doce átomos de carbono de anillo, de modo adecuado entre tres y diez átomos de carbono y más adecuadamente entre tres y ocho átomos de carbono. Los grupos carbocíclicos pueden ser saturados o parcialmente insaturados, pero no incluyen anillos aromáticos. Los ejemplos de grupos carbocíclicos incluyen sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, en particular sistemas anulares monocíclicos y bicíclicos. Otros grupos carbocíclicos incluyen sistemas anulares con puentes (por ejemplo ciclo[2.2.1]hepténulo). Un ejemplo específico de un grupo carbocíclico es un grupo cicloalquilo. Otro ejemplo específico de un grupo carbocíclico es un grupo cicloalquénulo.

20 La expresión "heterocíclico", a menos que se limite específicamente, se refiere a un grupo carbocíclico en el que uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) átomos de anillo están reemplazados por heteroátomos seleccionados de entre N, S y O. Un ejemplo específico de un grupo heterocíclico es un grupo cicloalquilo (por ejemplo ciclohepténulo o más particularmente ciclohexénulo) en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3, particularmente 1 o 2, especialmente 1) átomos de anillo están reemplazados por heteroátomos seleccionados de entre N, S o O. Los ejemplos de grupos heterocíclicos que contienen un heteroátomo incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano y piperidina y los ejemplos de grupos heterocíclicos que contienen dos átomos incluyen morfolina y piperazina. Otro ejemplo específico de un grupo heterocíclico es un grupo cicloalquénulo (por ejemplo, un grupo ciclohexénulo) en el que uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3, particularmente 1 o 2, especialmente 1) átomos de anillo están reemplazados por heteroátomos seleccionados de entre N, S y O. Un ejemplo de dicho grupo es dihidropiránulo (por ejemplo 3,4-dihidro-2H-pirán-2-ilo-).

25 La expresión "arilo", a menos que esté limitada específicamente, denota un grupo arilo  $C_{6-12}$ , de forma adecuada un grupo arilo  $C_{6-10}$ , de forma más adecuada un grupo arilo  $C_{6-8}$ . Los grupos arilo contendrán al menos un anillo aromático (por ejemplo, uno, dos o tres anillos). Un ejemplo de un grupo arilo típico con un anillo aromático es el fenilo. Un ejemplo de un grupo arilo típico con dos anillos aromáticos es el naftilo.

30 La expresión "heteroarilo", a menos que esté limitada específicamente, denota un resto arilo, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 o 4, de forma adecuada 1, 2 o 3) átomos de anillo están reemplazados por heteroátomos seleccionados de entre N, S y O, o si no un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, de forma adecuada 1, 2 o 3) átomos de anillo seleccionados de entre N, S y O. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos que tienen un heteroátomo incluyen: anillos de cinco miembros (por ejemplo pirrol, furano, tiofeno); y anillos de seis miembros (por ejemplo piridina, tal como piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo). Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos que tienen dos heteroátomos incluyen: anillos de cinco miembros (por ejemplo pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, tales como imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo); anillos de seis miembros (por ejemplo piridazina, pirimidina, pirazina). Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos que tienen tres heteroátomos incluyen: 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos que tienen cuatro heteroátomos incluyen tetrazol. Los ejemplos de grupos heterociclo bicíclicos incluyen: indol (por ejemplo indol-6-ilo), benzofurano, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, indazol, bencimidazol, benzotiazol, quinazolina y purina.

35 La expresión "-alquilarilo", a menos que se limite específicamente, denota un resto arilo que está conectado mediante un resto alquilenno, por ejemplo un resto alquilenno  $C_{1-4}$ .

La expresión "-alquilheteroarilo", a menos que se limite específicamente, denota un resto heteroarilo que está conectado mediante un resto alquilenno, por ejemplo un resto alquilenno  $C_{1-4}$ .

El término "halógeno" o "halo" comprende flúor (F), cloro (Cl) y bromo (Br).

El término "amino" se refiere al grupo  $-NH_2$ .

55 El término "fenilo sustituido con fenilo" se refiere a bifenilo.

#### Estereoisómeros:

Todos los estereoisómeros posibles de los compuestos reivindicados están incluidos en la presente invención.

5 Cuando los compuestos según la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir, en consecuencia, como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

#### Preparación y aislamiento de estereoisómeros:

10 Cuando los procedimientos de preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales bien mediante síntesis enantioméricamente específica o mediante resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus componentes enantiómeros mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares de diastereómeros mediante formación de sal con un ácido con actividad óptica tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico, seguida por cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas de diastereómeros, seguida por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

#### Sales farmacéuticamente aceptables:

20 En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en forma de sus sales o solvatos, cuando se hace referencia a un compuesto en el presente contexto, se hace referencia también a una sal, solvato o polimorfo correspondiente, siempre que sea posible o apropiado en tales circunstancias.

25 Las sales y solvatos de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados fisiológicamente funcionales que son adecuados para usar en medicina son aquellos en los que el contraión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. No obstante, las sales y solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados que no sean farmacéuticamente aceptables están dentro del ámbito de la presente invención, por ejemplo para usar como intermedios en la preparación de otros compuestos y de sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

30 Las sales adecuadas según la invención incluyen las formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, mandélico, glutámico, aspártico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, arilsulfónico (por ejemplo p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico o naftalenodisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbálico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con fenilo, metilo, metoxi o halo, incluidos los ácidos 4-metilo y 4-metoxicinámico), ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por ejemplo 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), naftalenoacrílico (por ejemplo naftaleno-2-acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenoacrílico (por ejemplo 1,4-bencenodiacrílico), ácidos isetiónicos, perclórico, propiónico, glicólico, hidroxietanosulfónico, pamoico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico y trifluoroacético. Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas tales como diciclohexilamina y L/-metil-D-glucamina.

40 Se pretende que todas las formas de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención estén abarcadas en el ámbito de la presente invención.

#### Formas cristalinas polimorfas:

45 Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que estén incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes y se pretende que dichos solvatos estén abarcados dentro del ámbito de la presente invención. Los compuestos, incluidas sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluyen otros disolventes usados para su cristalización.

#### Profármacos:

50 La presente invención incluye también dentro de su ámbito profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto terapéuticamente activo deseado. Por lo tanto, en estos casos, los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" incluirá el tratamiento de los diversos trastornos descritos con versiones de profármacos de uno o más de los compuestos reivindicados, pero que se convierten en el compuesto especificado anteriormente *in vivo* después de la administración al sujeto. Los procedimientos convencionales para

la selección y preparación de derivados profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Grupos protectores:

- 5 Durante cualquiera de los procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, que se incorporan en su totalidad al presente documento por referencia. Los grupos protectores se pueden retirar en una etapa subsiguiente conveniente usando procedimientos conocidos de la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" englobe un producto que comprende los compuestos reivindicados en las cantidades terapéuticamente eficaces, así como cualquier producto que se obtenga como resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los compuestos reivindicados.

- 15 Vehículos y aditivos para formulaciones galénicas:

De este modo, para preparaciones líquidas de uso oral, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados pueden incluir, de forma ventajosa, agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, colorantes y similares; para preparaciones sólidas de uso oral tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares.

Los vehículos, que pueden añadirse a la mezcla, incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes que incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, suspensores, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, recubrimientos, agentes disgregantes, pigmentos y colorantes adecuados.

Los polímeros adecuados como vehículos de fármacos objetivos pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o polietilenoóxidopolilisina sustituida con un residuo de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

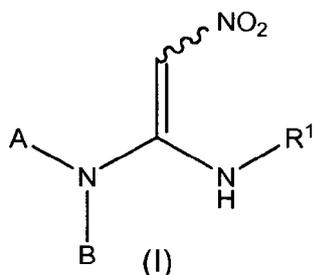
30 Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares.

Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

### Sumario de la invención

35

Según la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo de los mismos, incluidos todos los tautómeros y estereoisómeros de los mismos:

- 40 R<sup>1</sup> representa alquilo; alqueniilo, en el que el doble enlace no está adyacente al nitrógeno; carbociclilo; -alquil C<sub>1-6</sub>-carbociclilo; heterociclilo; -alquil C<sub>1-6</sub>-heterociclilo; arilo; heteroarilo; alquil C<sub>1-6</sub>-arilo; -alquil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo; -fenilo condensado a carbociclilo o -fenilo condensado a heterociclilo;

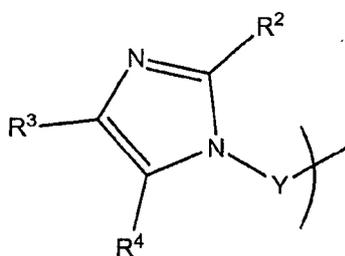
en los que cualquiera de los grupos carbociclilo y heterociclilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre metilo y oxo;

5 y en los que cualquiera de los grupos fenilo, arilo y heteroarilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -tioalquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -SO<sub>2</sub>cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenil C<sub>3-6</sub>-oxi-, alquinil C<sub>3-6</sub>-oxi-, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -SOalquilo C<sub>1-4</sub> y -SOCicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

10 o R<sup>1</sup> representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido en el que cualquiera de los grupos fenilo y heteroarilo monocíclico mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

o R<sup>1</sup> representa fenilo sustituido con benciloxi-, en el que cualquiera de los grupos fenilo o benciloxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

A representa



15 en la que Y representa una cadena de alquileno C<sub>2-5</sub>, que puede estar opcionalmente sustituida con uno o dos grupos metilo o puede estar opcionalmente sustituida con dos sustituyentes alquileno en la misma posición en la que los sustituyentes alquileno están unidos uno a otro formando un grupo espiro-cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente H o alquilo C<sub>1-2</sub>, siempre que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> no representen todos H;

20 y

B representa H o metilo.

Típicamente R<sup>1</sup> representa alquilo; alquenilo, en el que el doble enlace no está adyacente al nitrógeno; carbociclilo; -alquil C<sub>1-6</sub>-carbociclilo; heterociclilo; -alquil C<sub>1-6</sub>-heterociclilo; arilo; heteroarilo; alquil C<sub>1-6</sub>-arilo C<sub>6-12</sub>; -alquil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo; -fenilo condensado a carbociclilo o -fenilo condensado a heterociclilo C<sub>3-12</sub>;

25 en los que cualquiera de los grupos carbociclilo y heterociclilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre metilo y oxo;

30 y en los que cualquiera de los grupos fenilo, arilo y heteroarilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -tioalquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -SO<sub>2</sub>cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenil C<sub>3-6</sub>-oxi-, alquinil C<sub>3-6</sub>-oxi-, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub> y -C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>);

35 o R<sup>1</sup> representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido en el que cualquiera de los grupos fenilo y heteroarilo monocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y alcoxi C<sub>1-4</sub>.

Los compuestos de fórmula (I) se proporcionan bien como el isómero (E) o bien como el isómero (Z) en el doble enlace sustituidos con nitro o como una mezcla de los mismos. La cobertura del isómero (E) o (Z) o mezcla de los mismos se denota mediante 

#### Descripción detallada de la invención

40 Cuando el carbociclilo y el heterociclilo están sustituidos, están típicamente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes (por ejemplo, 1 sustituyente). Típicamente el sustituyente es metilo. Más típicamente, los grupos carbociclilo y heterociclilo no están sustituidos.

Cuando el arilo y el heteroarilo están sustituidos, están típicamente sustituidos con 1, 2 o 3 (por ejemplo 1 o 2)

sustituyentes. Los sustituyentes para arilo y heteroarilo se seleccionan de entre alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), alquenilo C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, buten-3-ilo), alquiniilo C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, butin-3-ilo), haloalquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, fluorometilo), -tioalquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -S-metilo), -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -SO<sub>2</sub>metilo), alcoxi C<sub>1-6</sub>- (por ejemplo, metoxi, etoxi), -O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, -O-ciclopentilo), cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo), -SO<sub>2</sub>cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo -SO<sub>2</sub>ciclohexilo), alqueniil C<sub>3-6</sub>-oxi- (por ejemplo, -O-buten-2-ilo), alquiniil C<sub>3-6</sub>-oxi- (por ejemplo, -O-buten-2-ilo), -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -C(O)etilo), alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>- (por ejemplo, -C(O)O-metilo), nitro, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo), ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -NHmetilo), -N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>) (por ejemplo, N(metilo)<sub>2</sub>), -C(O)N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>) (por ejemplo, -C(O)N(metilo)<sub>2</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub> y -C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) (por ejemplo, -C(O)NHmetilo). Otros ejemplos adecuados son, -C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -C(O)OMe), -SOalquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, SOMe) y -SOcicloalquilo C<sub>3-6</sub> (por ejemplo, -SO-ciclopropilo). Más típicamente, los sustituyentes se seleccionarán de entre alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), haloalquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo fluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo CF<sub>3</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, OMe), halógeno e hidroxilo.

5 Cuando R<sup>1</sup> representa alquilo, los ejemplos incluyen propilo (por ejemplo n-propilo, isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butyl-sec-butilo, isobutilo y terc-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, 3,3-dimetilpropilo), hexilo, heptilo y octilo.

10 Cuando R<sup>1</sup> representa alqueniilo, los ejemplos incluyen propen-2-ilo (es decir, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), buten-2-ilo, buten-3-ilo y penten-3-ilo.

20 Cuando R<sup>1</sup> representa carbocicliilo (que puede estar opcionalmente sustituido), los ejemplos incluyen cicloalquilo y cicloalqueniilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalqueniilo incluyen ciclohexenilo (por ejemplo ciclohex-2-enilo, ciclohex-3-enilo). Los ejemplos de carbocicliilo sustituido incluyen 2-metil-ciclohexilo-, 3-metil-ciclohexilo-, 4-metil-ciclohexilo-, 2-metil-ciclohex-2-enilo, 2-metil-ciclohex-3-enilo, 3-metil-ciclohex-3-enilo, 3-metil-ciclohex-3-enilo.

25 Cuando R<sup>1</sup> representa -alquil (C<sub>1-6</sub>)carbocíclico (que puede estar opcionalmente sustituido), los ejemplos incluyen -metil-ciclopentilo, -metil-ciclohexilo, -etil-ciclohexilo, -propil-ciclohexilo, -metilciclohexenilo, -etil-ciclohexenilo, -metil(4-metilciclohexilo) y -propil(3-metilciclohexilo).

30 Cuando R<sup>1</sup> representa heterocicliilo (que puede estar opcionalmente sustituido), los ejemplos incluyen tetrahidrofurano, morfolinilo, piperidinilo, 3,4-dihidro-2H-pirano, pirrolidinilo, metiltetrahidrofurano- (por ejemplo 5-metiltetrahidrofurano-2-ilo).

35 Cuando R<sup>1</sup> representa -alquil (C<sub>1-6</sub>)-heterocicliilo (que puede estar opcionalmente sustituido), los ejemplos incluyen -metil-tetrahidrofurano (por ejemplo -metil-tetrahidrofurano-2-ilo, -metil-tetrahidrofurano-3-ilo), -etil-tetrahidrofurano, -metil-piperidinilo.

40 Cuando R<sup>1</sup> representa arilo opcionalmente sustituido, el arilo puede representar típicamente fenilo. Los ejemplos de grupos fenilo sustituidos incluyen 2,4-diclorofenilo-, 2,4-difluorofenilo-, 2,4-dimetoxifenilo-, 2,4-dimetilfenil-2,4-bis(trifluorometil)fenilo-, 2,4,6-trifluorofenilo-, 2,4,6-trimetilfenilo-, 2,6-diclorofenilo-, 2,6-difluorofenilo-, 2,6-dimetoxifenilo-, 2-isopropil-6-metilfenilo-, 3-(ciclopentilo)4-metoxifenilo-, 3,4,5-trimetoxifenilo-, 3,4-dimetoxifenilo-, 3,4-diclorofenilo-, 3,4-dimetilfenilo-, 3,4,5-trifluorofenilo-, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo-, 3,5-dimetoxifenilo-, 3-metoxifenilo-, 4-(trifluorometil)fenilo-, 4-bromo-2-(trifluorometil)fenilo-, 4-bromofenilo-, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo-, 4-clorofenilo-, 4-cianofenilo-, 4-etoxifenilo-, 4-etilfenilo-, 4-fluorofenilo-, 4-isopropilfenilo-, 4-metoxifenilo-. Alternativamente, R<sup>1</sup> puede representar fenilo- no sustituido.

45 Cuando R<sup>1</sup> representa arilo opcionalmente sustituido y el arilo representa naftilo, los ejemplos incluyen naftilo no sustituido (por ejemplo naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, naftalen-3-ilo), así como naftilo sustituido (por ejemplo 4-metil-naftalen-2-ilo-, 5-metil-naftalen-3-ilo-, 7-metilnaftalen-3-ilo- y 4-fluoro-naftalen-2-ilo-).

50 Cuando R<sup>1</sup> representa heteroarilo opcionalmente sustituido, los ejemplos incluyen anillos monocíclicos (por ejemplo anillos de 5 o 6 miembros) y anillos bicíclicos (por ejemplo anillos de 9 o 10 miembros) que pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de anillos de 5 miembros incluyen pirrolilo (por ejemplo pirrol-2-ilo) e imidazolilo (por ejemplo 1H-imidazol-2-ilo o 1H-imidazol-4-ilo), pirazolilo (por ejemplo 1H-pirazol-3-ilo), furanilo (por ejemplo furan-2-ilo), tiazolilo (por ejemplo tiazol-2-ilo), tiofenilo (por ejemplo tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo). Los ejemplos de anillos de 6 miembros incluyen piridinilo (por ejemplo piridin-2-ilo y piridin-4-ilo). Los sustituyentes específicos que pueden mencionarse son uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, alquilo (por ejemplo metilo) y alcoxi- (por ejemplo metoxi-). Los ejemplos de anillos de 5 miembros sustituidos incluyen 4,5-dimetil-furan-2-ilo-, 5-hidroximetil-furan-2-ilo-, 5-metil-furan-2-ilo- y 6-metil-piridin-2-ilo-. Un ejemplo de anillo de 6 miembros sustituido es 1-oxi-piridin-4-ilo. Los ejemplos de anillos de 9 miembros incluyen 1H-indolilo (por ejemplo 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-5-ilo), benzotiofenilo (por ejemplo benzo[b]tiofen-3-ilo, particularmente 2-benzo[b]tiofen-3-ilo), benzo[1,2,5]-oxadiazolilo (por ejemplo benzo[1,2,5]-oxadiazol-5-ilo), benzo[1,2,5]-tiadiazolilo (por ejemplo benzo[1,2,5]-tiadiazol-5-ilo). Los ejemplos de anillos de 10 miembros incluyen quinolinilo (por ejemplo quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-8-ilo). Los sustituyentes específicos que pueden mencionarse son uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, alquilo (por ejemplo metilo) y alcoxi- (por ejemplo metoxi-). Los ejemplos de anillos de 9 miembros sustituidos incluyen 1-metil-1H-indol-3-ilo, 2-metil-1 H-indol-3-ilo, 6-metil-1 H-

indol-3-ilo. Los ejemplos de anillos de 10 miembros sustituidos incluyen 2-cloro-quinolin-3-ilo, 8-hidroxi-quinolin-2-ilo, oxo-cromenilo (por ejemplo 4-oxo-4H-cromen-3-ilo) y 6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-ilo.

5 Cuando R<sup>1</sup> representa -alquilarilo en el que el arilo está opcionalmente sustituido, los ejemplos incluyen -alquil (C<sub>1-4</sub>)arilo. Otro grupo específico es -alquil(fenilo sustituido) por ejemplo en el que el fenilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre alquilo, fluoroalquilo, halógeno y alcoxi (por ejemplo metilo, trifluorometilo, terc-butilo, cloro, fluoro y metoxi) y por ejemplo, el alquilo es alquilo (C<sub>1-4</sub>).

Otro grupo específico es -alquil(arilo bicíclico), por ejemplo en el que el arilo bicíclico es naftilo opcionalmente sustituido. Otro grupo específico es bencilo.

10 Cuando R<sup>1</sup> representa -alquilheteroarilo en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido, los ejemplos incluyen alquil (C<sub>1-4</sub>)-heteroaril por ejemplo -metilheteroaril y -etilheteroaril (por ejemplo 1-heteroariletilo- y 2-heteroariletilo-), -propilheteroaril y -butilheteroaril en los que el heteroarilo está opcionalmente sustituido. Los ejemplos específicos de grupos -alquilheteroarilo incluyen piridinilmetilo-, N-metilpirrol-2-metilo-, N-metil-pirrol-2-etilo-, N-metil-pirrol-3-metilo-, N-metil-pirrol-3-etilo-, 2-metil-pirrol-1-metilo-, 2-metil-pirrol-1-etilo-, 3-metil-pirrol-1-metilo-, 3-metil-pirrol-1-etilo-, 4-piridino-metilo-, 4-piridino-etilo-, 2-(tiazol-2-il)-etilo-, 2-etil-indol-1-metilo-, 2-etil-indol-1-etilo-, 3-etil-indol-1-metilo-, 3-etil-indol-1-etilo-, 4-metil-piridin-2-metilo-, 4-metil-piridin-2-il-etilo-, 4-metil-piridin-3-metilo-, 4-metil-piridin-3-etilo-.

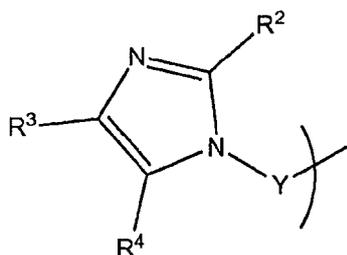
15 Cuando R<sup>1</sup> representa -fenilo opcionalmente sustituido condensado a carbociclijo opcionalmente sustituido, los ejemplos incluyen indanilo (por ejemplo indan-4-ilo-, 2-metil-indan-4-ilo-), indenilo y tetralinilo.

Cuando R<sup>1</sup> representa -fenilo opcionalmente sustituido condensado a heterociclijo opcionalmente sustituido, los ejemplos incluyen benzo[1,3]dioxo-4-ilo- y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-4-ilo-.

20 Cuando R<sup>1</sup> representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico, en el que cualquiera de los grupos fenilo y/o heteroarilo mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos, típicamente el anillo de fenilo conectado directamente al átomo de nitrógeno está no sustituido y el anillo de fenilo terminal o el anillo de heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes (por ejemplo uno o dos, por ejemplo uno). Típicamente el grupo fenilo o heteroarilo monocíclico terminal está no sustituido. Típicamente, el grupo fenilo o heteroarilo monocíclico terminal son sustituyentes del otro grupo fenilo en la posición 4. Los ejemplos incluyen -bifenil-4-ilo y 4-(oxazol-5-il)fenilo-.

30 Cuando R<sup>1</sup> representa fenilo sustituido con benciloxi- en el que cualquiera de los grupos fenilo o benciloxi mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos en el anillo con uno o más grupos seleccionados de entre alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno y alcoxi (C<sub>1-4</sub>), los ejemplos incluyen 4-(benciloxi)fenilo-. Otros ejemplos incluyen 4-((4-fluoro-bencil)oxi)fenilo-, 4-((4-cloro-bencil)oxi)fenilo- y 4-((4-metoxi-bencil)oxi)fenilo-. Típicamente, el grupo benciloxi terminal es sustituyente del grupo fenilo en la posición 4. Típicamente, el anillo de fenilo conectado directamente al átomo de nitrógeno no está sustituido.

Cuando A representa

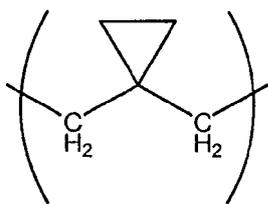


35 Los ejemplos de R<sup>2</sup> incluyen H, metilo y etilo.

Los ejemplos de R<sup>3</sup> incluyen H, metilo y etilo.

Los ejemplos de R<sup>4</sup> incluyen H, metilo y etilo.

Los ejemplos del grupo Y incluyen -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(Me)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(Me)CH<sub>2</sub>- y



en la que el anillo de imidazol está en el lado situado a mano izquierda

De forma adecuada,  $R^1$  representa alquilo, arilo; carbociclilo; heteroarilo; -fenilo condensado a carbociclilo; fenilo condensado a heterociclilo;

- 5 o  $R^1$  representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico; cualquiera de los arilo, carbociclilo, heteroarilo, fenilo y heterociclilo mencionados anteriormente puede estar sustituido.

Cuando  $R^1$  representa arilo opcionalmente sustituido, es de forma adecuada fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido.

- 10 Cuando  $R^1$  representa arilo opcionalmente sustituido, es de forma adecuada fenilo opcionalmente sustituido, especialmente fenilo sustituido. Típicamente, el fenilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes (por ejemplo uno o dos, por ejemplo uno) sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes se seleccionan de entre alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo), alcoxi  $C_{1-6}$  (por ejemplo metoxi), -O-cicloalquilo  $C_{3-8}$  (por ejemplo -O-ciclopentilo), haloalquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo trifluorometilo) y halógeno (por ejemplo cloro).

- 15 De forma más adecuada  $R^1$  representa arilo, carbociclilo o -fenilo condensado a heterociclilo, pudiendo estar opcionalmente sustituido cualquiera de arilo, carbociclilo y heterociclilo.

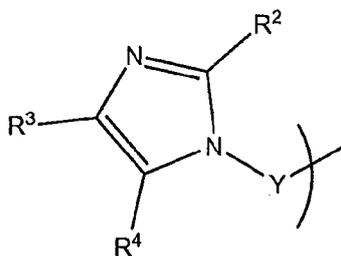
En una realización,  $R^1$  representa arilo opcionalmente sustituido. En otra realización,  $R^1$  representa carbociclilo opcionalmente sustituido. En una tercera realización,  $R^1$  representa fenilo opcionalmente sustituido condensado a heterociclilo opcionalmente sustituido.

- 20 Cuando  $R^1$  representa arilo opcionalmente sustituido,  $R^1$  representa de forma adecuada fenilo opcionalmente sustituido, especialmente fenilo sustituido. Ejemplos específicos incluyen 3,4,5-trimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-dimetoxifenilo, 4-clorofenilo o 4-(trifluorometil)fenilo.

Cuando  $R^1$  representa carbociclilo opcionalmente sustituido,  $R^1$  representa de forma adecuada ciclohexilo.

Cuando  $R^1$  representa fenilo opcionalmente sustituido condensado a heterociclilo opcionalmente sustituido,  $R^1$  representa de forma adecuada 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-4-ilo.

- 25 De forma adecuada, A representa



En este caso:

$R^2$ , de forma adecuada, representa H,

$R^3$ , de forma adecuada, representa H o metilo.

- 30  $R^4$ , de forma adecuada, representa H o metilo.

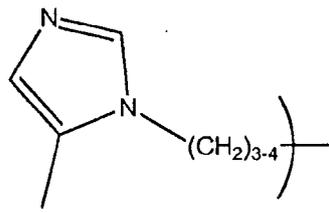
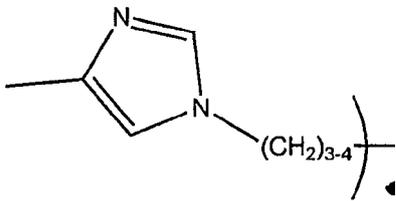
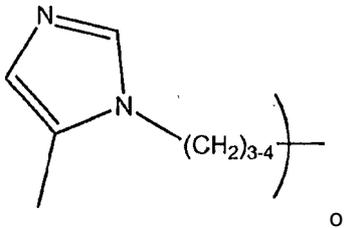
En una realización de la invención,  $R^3$  representa H y  $R^4$  representa metilo. En otra realización,  $R^3$  representa metilo y  $R^4$  representa H.

De forma adecuada,  $R^2$  representa H,  $R^3$  representa H y  $R^4$  representa metilo.

Cuando Y representa una cadena de alquileo C<sub>2-5</sub>, que está sustituida con dos sustituyentes de alquileo en la misma posición en la que los dos sustituyentes de alquileo están unidos uno a otro para formar un grupo espirocicloalquilo C<sub>3-5</sub>, el grupo espiro-cicloalquilo es de modo adecuado espirocicloalquilo C<sub>3</sub>.

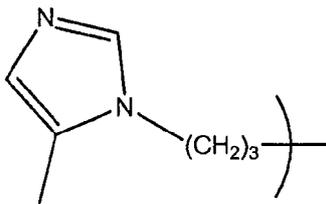
5 No obstante, más adecuadamente, Y representa una cadena de alquileo C<sub>2-5</sub> no sustituida. Más adecuadamente Y representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-. En una realización, Y representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-. En otra realización, Y representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-.

Del modo más adecuado, A representa



Del modo más adecuado, A representa

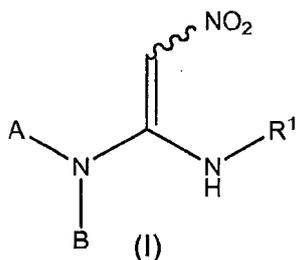
10 particularmente



B de forma adecuada representa H,

**Procedimientos**

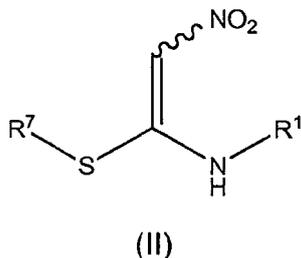
Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I)



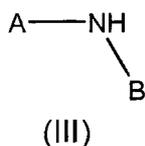
15

en la que R<sup>1</sup>, A y B se definen como anteriormente.

comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



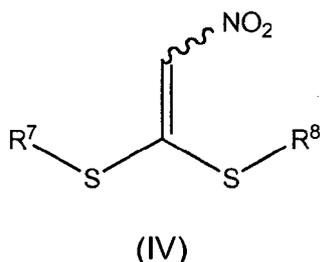
en la que R<sup>7</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo metilo



con un compuesto de fórmula (III).

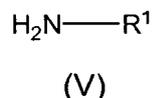
- 5 La reacción puede llevarse a cabo de forma adecuada en un disolvente orgánico prótico polar (por ejemplo un alcohol tal como metanol) a temperatura elevada.

Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (IV)



en la que R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo metilo

- 10 con un compuesto de la fórmula (V)

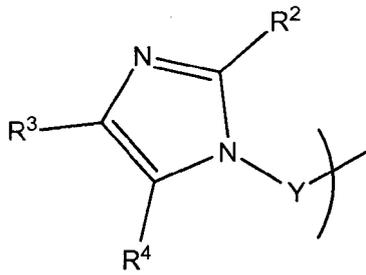


La reacción puede llevarse a cabo de forma adecuada en un disolvente orgánico prótico polar (por ejemplo un alcohol tal como etanol) a temperatura elevada.

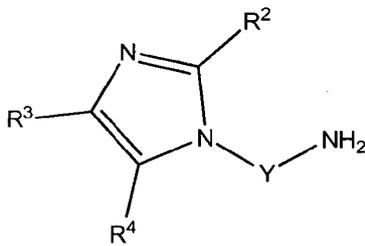
- 15 Los compuestos de fórmula (II) pueden formarse *in situ*, es decir, los compuestos de fórmula (II) no precisan ser aislados de la mezcla de reacción después de la reacción de compuestos de fórmula (IV) y (V) antes de que la reacción continúe para dar compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmulas (III), (IV) y (V) son bien conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales conocidos de por sí. Véase, por ejemplo, Buchholz y col., *J. Med. Chem.*, 2006, 49(2), p 664-677.

Por ejemplo, cuando A representa

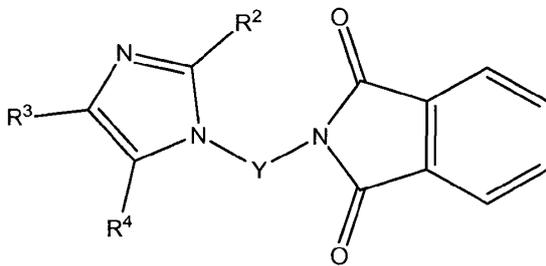


en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e Y se definen como anteriormente y B representa H,  
un compuesto de fórmula (IIIa)



(IIIa)

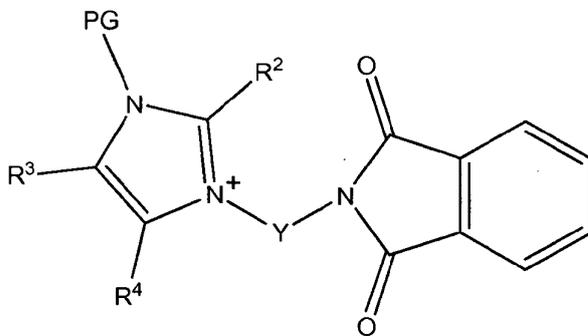
5 puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

mediante escisión del grupo isoindolin-1,3-diona (por ejemplo, usando hidrazina).

Un compuesto de fórmula (VI) puede prepararse mediante desprotección de un compuesto de fórmula (VII)

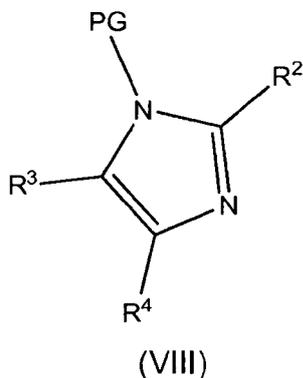


L<sup>-</sup>

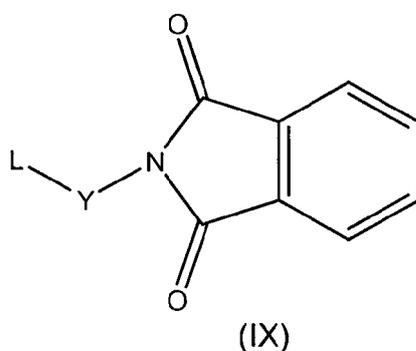
(VII)

10 en la que PG representa un grupo protector (por ejemplo tritilo) y L<sup>-</sup> representa un contraión adecuado tal como Br<sup>-</sup>.  
(Las condiciones de desprotección adecuadas incluyen el uso de ácido trifluoroacético cuando PG representa tritilo).

Un compuesto de fórmula (VII) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (VIII)



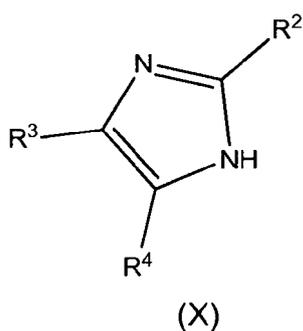
con un compuesto de fórmula (IX)



- 5 en la que L representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo Br.

La reacción puede llevarse a cabo típicamente a temperatura elevada en un disolvente orgánico (por ejemplo acetonitrilo).

Un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (X)



- 10 en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) y un reactivo protector adecuado (por ejemplo, clorotriifenilmetano) en un disolvente orgánico polar (por ejemplo dimetilformamida).

Los compuestos de fórmula (IX) y (X) bien son conocidos o bien pueden prepararse mediante procedimientos convencionales conocidos de por sí.

#### Usos terapéuticos

- 15 Los sustratos fisiológicos de QC (EC) en mamíferos son, por ejemplo péptidos beta-amiloides (3-40), (3-42), (11-40) y (11-42), ABri, ADan, gastrina, neurotensina, FPP, CCL 2, CCL 7, CCL 8, CCL 16, CCL 18, fractalcina, orexina A, [Gln<sup>3</sup>]-glucagón (3-29), [Gln<sup>5</sup>]-sustancia P(5-11) y el péptido QYNAD. Para más detalles véase la tabla 1. Los compuestos y/o las combinaciones según la presente invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden

al menos un inhibidor de QC (EC) son útiles para el tratamiento de afecciones que pueden tratarse mediante la modulación de la actividad de QC.

**Tabla 1: Secuencias de aminoácidos de péptidos fisiológicamente activos con un residuo de glutamina N-terminal que son propensos a ciclarse para dar pGlu final**

<b>Péptido</b>	<b>Secuencia de aminoácidos</b>	<b>Función</b>
Abeta(1-42)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña un papel en neurodegeneración, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, síndrome de Down
Abeta(1-40)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña un papel en neurodegeneración, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, síndrome de Down
Abeta(3-42)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña un papel en neurodegeneración, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, síndrome de Down
Abeta(3-40)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña un papel en neurodegeneración, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, síndrome de Down
Abeta(11-42)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña un papel en neurodegeneración, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, síndrome de Down
Abeta(11-40)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña un papel en neurodegeneración, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, síndrome de Down

ES 2 468 551 T3

(continuación)

<b>Péptido</b>	<b>Secuencia de aminoácidos</b>	<b>Función</b>
ABrl	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIIEEN	Formas piroglutamadas desempeñan un papel en demencia británica familiar
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFLNSQEKHY	Formas piroglutamadas desempeñan un papel en demencia danesa familiar
Gastrina 17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (amida)	La gastrina estimula la mucosa del estómago para producir y segregar ácido clorhídrico y el páncreas para segregar sus enzimas digestivas. También estimula la contracción de músculos lisos y aumenta la circulación de sangre y la secreción de agua en el estómago y el intestino.
Neurotensina Swiss-Prot: P30990	QLYENKPRRP YIL	La neurotensina desempeña un papel endocrino o paracrino en la regulación del metabolismo de grasas. Causa la contracción de músculos lisos.
FPP	QEP amida	Un tripéptido relacionado con la hormona de liberación de tirotrófina (TRH), se encuentra en el plasma seminal. Evidencias recientes obtenidas <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> demostraron que el FPP desempeña un papel importante en la regulación de la fertilidad del esperma.
TRH Swiss-Prot: P20396	QHP amida	La TRH funciona como regulador de la biosíntesis de TSH en la glándula pituitaria anterior y como neurotransmisor/neuromodulador en los sistemas nerviosos central y periférico.
GnRH Swiss-Prot: P01148	QHWSYGL RP(G) amida	Estimula la secreción de gonadotropinas; estimula la secreción de la hormona de luteinización y la hormona estimuladora de folículos.

(continuación)

<b>Péptido</b>	<b>Secuencia de aminoácidos</b>	<b>Función</b>
CCL 6 (citocina inducible pequeña A16) Swiss-Prot: 015467	QPKVPEW VNTPTSCCLK YYEKVLPRL WGYRKALNC HLPALIFVTK RNRECVCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLLPTRN LSTVKIITAK NGQPQLLSNQ	Muestra actividad quimiotáctica para linfocitos y monocitos pero no neutrófilos. También muestra una actividad mielodepresora potente, suprime la proliferación de células progenitoras mieloides. SCYA16 recombinante muestra actividad quimiotáctica para monocitos y monocitos THP-1, pero no para linfocitos en reposo y neutrófilos. Induce un flujo de calcio en células THP-1 que se han desensibilizado mediante la expresión previa de RANTES.
CCL8 (citocina inducible pequeña A8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI PITCCFNVIN RKIQIRLES YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKKE RWVRDSMKHL DQIFQNLKP	Factor quimiotáctico que atrae monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos. Puede desempeñar un papel en la neoplasia y respuestas inflamatorias del huésped. Esta proteína puede unirse a heparina.
CCL2 (MCP-1, citocina inducible pequeña A2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KWWQDSMDHL DKQTQTPKT	Factor quimiotáctico que atrae monocitos y basófilos, pero no neutrófilos ni eosinófilos. Aumenta la actividad antitumoral de monocitos. Se ha implicado en la patogénesis de enfermedades caracterizadas por infiltrados monocíticos, como psoriasis, artritis reumatoide o aterosclerosis. Puede estar implicado en el reclutamiento de monocitos en la pared arterial durante el proceso patológico de la aterosclerosis. Se une a CCR2 y CCR4.
CCL18 (citocina inducible pequeña A18) Swiss-Prot: P55774	QVGTNKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCPKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKWVQK YISDLKLNA	Factor quimiotáctico que atrae linfocitos pero no monocitos ni granulocitos. Puede estar implicado en la migración de linfocitos B en folículos de linfocitos B en nódulos linfáticos. Atrae linfocitos T sin tratamiento frente a células dendríticas y macrófagos activados en nódulos linfáticos, tiene actividad quimiotáctica por células T sin tratamiento, células CD4+ y CD84- T y por lo tanto, puede desempeñar un papel en respuestas humorales y de inmunidad mediada por células.

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
<p>Fractalcina (neurotactina) Swiss-Prot: P78423</p>	<p>QHHGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASCGK RAII LETRQH RLFCADPKEQ WVKDAMQHLD RQAAALTRN G GTFEKQIGEV KPRITPAAGG MDESWLEPE ATGESSSLEP TPSSQEAQRA LGTSPELPTG VTGSSGTRLP PTPKAQDGGP VGTELEFRVPP VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEGQRVWGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMHVSWP VSSEGTPSRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRLGVLITP VPDAQAATTR QAVGLLAFLG LLFCLGVAMF TYQSLQGCPK KMAGEMA EGL RYIPRSCGSN SYVLPV</p>	<p>La forma soluble es quimiotáctica para células T y monocitos, pero no para neutrófilos. La forma unida a membrana promueve la adhesión de aquellos leucocitos a células endoteliales. Puede desempeñar un papel en la regulación de procesos de adhesión y de migración de leucocitos en el endotelio se une a CX3CR1.</p>
<p>CCL7 (citocina inducible pequeña A7) Swiss-Prot: P80098</p>	<p>QPVGINT STTCCYRFIN KKIPKQRLES YRRTTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KVVQDFMKHL DKKTQTPKL</p>	<p>Factor quimiotáctico que atrae monocitos y eosinófilos, pero no neutrófilos. Aumenta la actividad antitumoral de monocitos. También induce la liberación de gelatinasa B. Esta proteína puede unirse a heparina. Se une a CCR1, CCR2 y CCR3.</p>

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
Orexina-A (Hipocretina-1) Swiss-Prot: 043612	QPLPDCCRQK TCSCRLYELL HGAGNHAAGI LTL	Neuropéptido que desempeña un papel significativo en la regulación del consumo de alimento y el ciclo de sueño/vigilia, posiblemente mediante coordinación del complejo de respuestas de comportamiento y fisiológicas de estas funciones homeostáticas complementarias. Desempeña también un papel amplio en la regulación homeostática de metabolismo de energía, función autónoma, equilibrio hormonal y la regulación de fluidos corporales. Orexina-A se une tanto a OX1 R como a OX2R con una afinidad alta.
Sustancia P	RPK PQQFFGLM	Pertenece a las taquicininas. Las taquicininas son péptidos activos que excitan neuronas, evocan respuestas de comportamiento, son potentes vasodilatadores y secretagogos y contraen (directa o indirectamente) muchos músculos lisos.
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp	Actúa sobre los canales de sodio accionados por voltaje.

5 El glutamato se encuentra en las posiciones 3, 11 y 22 del péptido  $\beta$ -amiloide. Entre ellos la mutación de ácido glutámico (E) a glutamina (Q) en la posición 22 (correspondiente a la proteína precursora amiloide APP 693, Swissprot: P05067) se ha descrito como la denominada mutación de amiloidosis cerebroarterial de tipo holandés.

Se ha descrito que los péptidos  $\beta$ -amiloides con un residuo de ácido piroglutámico en la posición 3, 11 y/o 22 son más citotóxicos e hidrófobos que los péptidos  $\beta$ -amiloides 1-40(42/43) (Saido T.C. 2000 Medical Hypotheses 54(3): 427-429).

10 Las múltiples variaciones N-terminales, por ejemplo Abeta(3-40), Abeta(3-42), Abeta(11-40) y Abeta (11-42) pueden generarse mediante la enzima de escisión de proteínas precursoras amiloides en el sitio  $\beta$  de la enzima  $\beta$ -secretasa (BACE) en diferentes sitios (Huse JT. y col. 2002 J. Biol. Chem. 277 (18): 16278-16284), y/o mediante el procesamiento de aminopeptidasa o dipeptidilaminopeptidasa a partir de los péptidos de longitud completa Abeta(1-40) y Abeta(1-42). En todos los casos, la ciclación del extremo N-terminal que tiene lugar en el residuo de ácido glutámico está catalizada por QC.

15 Las células transductoras transepiteliales, particularmente la célula de gastrina (G), coordinan la secreción de ácido gástrico con la llegada de alimento al estómago. Trabajo reciente mostó que los productos con actividad múltiple se generan a partir del precursor de gastrina y que existen múltiples puntos de control en la biosíntesis de gastrina. Los precursores e intermedios biosintéticos (progastrina y Gly-gastrinas) son factores de crecimiento teóricos; sus productos, las gastrinas amidadas, regulan la proliferación celular epitelial, la diferenciación de células parietales productoras de ácido y células similares a la enterocromafina (ECL) secretoras de histamina y la expresión de genes asociados con la síntesis y el almacenamiento de histamina en las células ECL, a la vez que estimulan intensamente la secreción de ácido. La gastrina también estimula la producción de miembros de la familia de factores de crecimiento epidérmicos (EGF), que a su vez inhiben la función celular parietal pero estimulan el crecimiento de células epiteliales superficiales. Las concentraciones de gastrina son elevadas en sujetos con *Helicobacter pylori*,  
20 que se sabe que tienen un riesgo incrementado de padecer enfermedad ulcerosa duodenal y cáncer gástrico  
25 (Dockray, GJ. 1999 J Physiol 15 315-324).

La hormona peptídica gastrina, liberada por las células G antrales, se sabe que estimula la síntesis y liberación de histamina por las células ECL en la mucosa oxíntica mediante receptores CCK-2. La histamina movilizada induce la

secreción de ácidos uniéndose a los receptores H(2) ubicados en células parietales. Estudios recientes sugieren que la gastrina, tanto en su forma totalmente amidada como en la menos procesada (progastrina y gastrina extendida con glicina), también es un factor del crecimiento para el tracto gastrointestinal. Se ha establecido que el efecto trópico principal de la gastrina amidada es para la mucosa oxíntica del estómago, en la que provoca un aumento de la proliferación de células madre gástricas y células ECL, lo que tiene como consecuencia un aumento de la masa de células parietales y ECL. Por otra parte, la diana trófica principal de la gastrina menos procesada (por ejemplo, la gastrina extendida con glicina) parece ser la mucosa colónica (Koh, T.J. y Chen, D. 2000 Regul Pept 9337-44).

La neurotensina (NT) es un neuropéptido implicado en la patofisiología de esquizofrenia que modula específicamente sistemas de neurotransmisores que se ha demostrado previamente que están regulados a la baja en este trastorno. Estudios clínicos en los que se han medido concentraciones de NT de líquido cefalorraquídeo (LCR) revelaron un subconjunto de pacientes esquizofrénicos con concentraciones de NT en LCR reducidas que se restauran mediante un tratamiento farmacológico antipsicótico eficaz. También existen evidencias considerables que concuerdan con la implicación de sistemas NT en el mecanismo de acción de fármacos antipsicóticos. Los efectos de comportamiento y bioquímicos de NT administrada por vía central semejan notablemente los de fármacos antipsicóticos administrados por vía sistémica y los fármacos antipsicóticos aumentan la neurotransmisión de NT. Esta concatenación de hallazgos condujo a la hipótesis de que la NT funciona como un antipsicótico endógeno. Además, los fármacos típicos y atípicos antipsicóticos alteran de forma diferencial la neurotransmisión de NT en regiones terminales de dopamina nigroestriatal y mesolímbica y estos efectos pronostican un riesgo de efectos secundarios y de eficacia, respectivamente (Binder, E. B. y col. 2001 Biol Psychiatry 50 856-872).

El péptido promotor de la fertilización (FPP), un tripéptido relacionado con la hormona de liberación de tirotrófina (TRH), se encuentra en el plasma seminal. Evidencias recientes obtenidas *in vitro* e *in vivo* mostraron que el FPP tiene un papel importante en la regulación de la fertilidad del esperma. Específicamente, el FPP estimula inicialmente espermatozoides incapaces de fertilizar (incapacitados) para "activarlos" y volverlos fértiles más rápidamente, pero después detiene la capacitación de modo que los espermatozoides no experimenten una pérdida espontánea de acrosoma y por lo tanto no pierdan potencial de fertilización. Estas respuestas las imita y de hecho las aumenta, la adenosina, que se sabe que regula la ruta de la señal de transducción de la adenilil ciclasa (AC)/AMPc. Se ha demostrado que tanto el FPP como la adenosina estimulan la producción de AMPc en células incapaces, pero la inhiben en células capacitadas, interactuando de algún modo los receptores de FPP con receptores de adenosina y proteínas G para lograr la regulación de la AC. Estos eventos afectan al estado de fosforilación de tirosina de diversas proteínas, siendo algunas importantes en la "activación" inicial, estando implicadas otras posiblemente en la reacción de acrosoma misma. La calcitonina y la angiotensina II, que también se encuentran en el plasma seminal, tienen efectos similares *in vitro* sobre espermatozoides incapaces y pueden aumentar respuestas al FPP. Estas moléculas tienen efectos similares *in vivo*, afectando a la fertilidad mediante estimulación y manteniendo después el potencial de fertilización. Bien reducciones en la disponibilidad de FPP, adenosina, calcitonina y angiotensina II o bien defectos en sus receptores contribuyen a la infertilidad masculina (Fraser, L.R. y Adeoya-Osiguwa, S. A. 2001 Vitam Horm 63, 1-28).

CCL2 (MCP-1), CCL7, CCL8, CCL16, CCL18 y fractalcina desempeñan un papel importante en afecciones patofisiológicas, tales como supresión de la proliferación de células progenitoras mieloides, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, vasculitis, respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células, procesos de adhesión de leucocitos y de migración en el endotelio, enfermedad inflamatoria del intestino, reestenosis, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, fibrosis hepática, cirrosis hepática, nefrosclerosis, remodelación ventricular, insuficiencia cardiaca, arteriopatía después de trasplantes de órganos y fallo de injertos venosos.

Una serie de estudios han subrayado en particular el papel crucial de MCP-1 para el desarrollo de aterosclerosis (Gu, L. y col., (1998) *Mol. Cell* 2, 275-281; Gosling, J. y col., (1999) *J Chn. Invest* 103, 773-778); artritis reumatoide (Gong, J. H. y col., (1997) *J Exp. Med* 186, 131-137; Ogata, H. y col., (1997) *J Pathol.* 182, 106-114); pancreatitis (Bhatia, M. y col., (2005) *AmJ Physiol Gastrointest. Liver Physiol* 288, G1259-G1265); enfermedad de Alzheimer (Yamamoto, M. y col., (2005) *AmJ Pathol.* 166, 1475-1485); fibrosis pulmonar (Inoshima, I. y col., (2004) *AmJ Physiol Lung Cell Mol. Physiol* 286, L1038-L1044); fibrosis renal (Wada, T. y col., (2004) *J Am.Soc.Nephrol.* 15, 940-948) y rechazo de trasplante (Saiura, A. y col., (2004) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1886-1890). Además, la MCP-1 también puede desempeñar un papel en gestosis (Katabuchi, H. y col., (2003) *Med Electron Microsc.* 36, 253-262), como un factor de paracrina en el desarrollo tumoral (Ohta, M. y col., (2003) *Int. J Oncol.* 22, 773-778; Li, S. y col., (2005) *J Exp.Med* 202, 617-624), dolor neuropático (White, F. A. y col., (2005) *Proc. Natl. Acad.Sci. U.S.A.*) y SIDA (Park, I. W., Wang, J. F. y Groopman, J. E. (2001) *Blood* 97, 352-358; Coll, B. y col., (2006) *Cytokine* 34, 51-55).

Los niveles de MCP-1 están aumentados en LCR de pacientes con AD y pacientes que muestran alteración cognitiva leve (MCI) (Galimberti, D. y col., (2006) *Arch. Neurol.* 63, 538-543). Además, el MCP-1 muestra un nivel aumentado en el suero de pacientes con MCI y AD temprana (Clerici, F. y col., (2006) *Neurobiol. Aging* 27, 1763-1768).

Muchas vacunas basadas en péptidos de linfocitos T citotóxicos contra la hepatitis B, el virus de la inmunodeficiencia humana y melanoma se han estudiado recientemente en ensayos clínicos. Una vacuna experimental contra melanoma interesante sola o en combinación con otros antígenos tumorales es el decapeptido ELA. Este péptido es

un análogo de péptido inmunodominante del antígeno Melan-A/MART-1, con un ácido glutámico N-terminal. Se ha informado que el grupo amino y el grupo gamma-carbonilo de ácido glutámicos, así como el grupo amino y el grupo gamma-carboxamida de glutaminas, se condensan fácilmente para formar derivados piroglutámicos. Para superar este problema de estabilidad, se han desarrollado varios péptidos de interés farmacéutico con un ácido piroglutámico en vez de glutamina o ácido glutámico N-terminal, sin pérdida de propiedades farmacológicas. Desafortunadamente, comparado con ELA, el derivado de ácido piroglutámico (PyrELA) y también el derivado cubierto con acetilo N-terminal (AcELA) no pudieron promover la actividad de linfocitos T citotóxicos (CTL). A pesar de las modificaciones secundarias aparentes introducidas en PyrELA y AcELA, estos dos derivados tienen probablemente una afinidad menor que ELA por el complejo de histocompatibilidad principal de clase I específico. En consecuencia, para conservar la actividad completa de ELA, debe evitarse la formación de PyrELA (Beck A. y col. 2001, *J Pept Res* 57(6): 528-38).

La orexina A es un neuropéptido que desempeña un papel significativo en la regulación del consumo de alimento y el ciclo de sueño/vigilia, posiblemente mediante coordinación del complejo de respuestas de comportamiento y fisiológicas de estas funciones homeostáticas complementarias. Desempeña también un papel en la regulación homeostática de metabolismo de energía, función autónoma, equilibrio hormonal y la regulación de fluidos corporales.

Recientemente, se identificaron niveles aumentados del pentapéptido QYNAD en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes que padecen esclerosis múltiple o síndrome de Guillain-Barre en comparación con individuos sanos (Brinkmeier H. y col. 2000, *Nature Medicine* 6, 808-811). Existe una controversia grande en la bibliografía sobre el mecanismo de acción del pentapéptido Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp (QYNAD), especialmente sobre su eficacia para interactuar con y bloquear, canales de sodio dando como resultado la promoción de disfunción axonal, que están implicados en enfermedades autoinmunitarias inflamatorias del sistema nervioso central. Pero recientemente, se pudo demostrar que no es QYNAD, sino su forma piroglutamada ciclada, pEYNAD, la forma activa, la cual bloquea los canales de sodio, lo que tiene como consecuencia la promoción de la disfunción axonal. Los canales de sodio se expresan con una densidad elevada en axones mielinizadas y desempeñan un papel obligatorio en la conducción de potenciales de acción a lo largo de axones dentro del cerebro y la médula espinal de mamíferos. Por lo tanto, se especula que están implicados en varios aspectos de la patofisiología de enfermedades inflamatorias autoinmunitarias, especialmente esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Además, el QYNAD es un sustrato de la enzima glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5), que también está presente en el cerebro de mamíferos, especialmente en el cerebro de seres humanos. La glutaminil ciclasa cataliza eficazmente la formación de pEYNAD a partir de su precursor QYNAD.

En consecuencia, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o el alivio o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en alteración cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, neurodegeneración en síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, enfermedad ulcerosa, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorrectal, síndrome de Zollinger-Ellison, cáncer gástrico con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, afecciones psicóticas patógenas, esquizofrenia, infertilidad, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, metástasis de tumores malignos, melanoma, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis, reestenosis, respuestas humorales y mediadas por células alteradas, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, consumo de alimento alterada, ciclo de sueño-vigilia alterado, regulación homeostática alterada del metabolismo de energía, función autónoma alterada, equilibrio hormonal alterado o regulación alterada de fluidos corporales, esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre y polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Además, mediante la administración de un compuesto según la presente invención a un mamífero puede ser posible estimular la proliferación de células progenitoras mieloides.

Además, la administración de un inhibidor de QC según la presente invención puede llevar a la supresión de la fertilidad masculina.

En una realización preferente, la presente invención proporciona el uso de inhibidores de la actividad de QC (EC) en combinación con otros agentes, especialmente para el tratamiento de enfermedades neuronales, arterosclerosis y esclerosis múltiple.

La presente invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente activa de al menos un compuesto de fórmula (I) a un mamífero, preferentemente un ser humano.

Más preferentemente, dicho procedimiento y los usos correspondientes son para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en alteración cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, neurodegeneración en el síndrome de Down, enfermedad de Parkinson y corea de Huntington, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente activa de al menos un

compuesto de fórmula (I) a un mamífero, preferentemente un ser humano.

Incluso preferentemente, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento y usos correspondientes para el tratamiento de artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis y reestenosis.

#### Combinaciones farmacéuticas

5 En una realización preferente, la presente invención proporciona una composición, preferentemente una composición farmacéutica, que comprende al menos un inhibidor de QC opcionalmente en combinación con al menos otro agente seleccionado del grupo que consiste en agentes nootrópicos, neuroprotectores, fármacos antiparkinsonianos, inhibidores de deposición de proteína amiloide, inhibidores de la síntesis de beta-amiloides, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos y fármacos contra la esclerosis múltiple.

10 Del modo más preferente, dicho inhibidor de QC es un compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

Más específicamente, el otro agente mencionado anteriormente se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos beta-amiloides, inhibidores de cisteína proteasa, inhibidores de PEP, LICI, inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de gamma-secretasas, inhibidores de aminopeptidasas, preferentemente inhibidores de dipeptidil peptidasas, del modo más preferente inhibidores de DP  
15 IV, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNF-alfa, antagonistas del receptor muscarínico M1, antagonistas del receptor de NMDA, inhibidores del receptor de sigma 1, antagonistas de histamina H3, agentes inmunomoduladores, agentes inmunodepresores, antagonistas de MCP-1 o un agente seleccionado del grupo que consiste en antegrén (natalizumab), Neurelan (fampridina-SR), campat (alemzumab), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (tiplimotida), paclitaxel, Anergix.MS (AG284), SH636, Differin (CD 271,  
20 adapaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inhibidores de metaloproteínasa de matriz (por ejemplo BB 76163), interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.

Además, el otro agente puede ser, por ejemplo, un fármaco ansiolítico o un antidepresivo seleccionado del grupo que consiste en

25 (a) Benzodiazepinas, por ejemplo alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, fludiazepam, loflazepato, lorazepam, metacualona, oxazepam, prazepam, tranxeno,

(b) Inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos (SSRI), por ejemplo citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, escitalopram, sertralina, paroxetina,

(c) Antidepresivos tricíclicos, por ejemplo amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina

(d) Inhibidores de monoamina oxidasa (MAO),

30 (e) Azapironas, por ejemplo buspirona, tandospirona,

(f) Inhibidores de la reabsorción de serotonina-norepinefrina (SNRI), por ejemplo venlafaxina, duloxetina,

(g) Mirtazapina

(h) Inhibidores de la reabsorción de norepinefrina (NRI), por ejemplo reboxetina,

(i) Bupropiona,

35 (j) Nefazodina,

(k) Bloqueadores beta,

(l) Ligandos del receptor de NPY: agonistas o antagonistas de NPY.

En otra realización, el otro agente puede ser, por ejemplo, un fármaco contra la esclerosis múltiple seleccionado del grupo que consiste en

40 a) inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa, por ejemplo SC-12267, teriflunomida, MNA-715, HMR- 1279 (sin. de HMR-1715, MNA-279),

b) autoinmunodepresor, por ejemplo laquinimod,

c) paclitaxel,

45 d) anticuerpos, por ejemplo AGT-1, anticuerpo monoclonal contra el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), moduladores del receptor de Nogo, ABT-874, alemzumab (CAMPATH), anticuerpo anti-OX40, CNTO-1275, DN-1921, natalizumab (sin. de AN-100226, antegrén, VLA-4 Mab), daclizumab (sin. de zenepax, Ro-34-7375, SMART anti-Tac), J-695, priliximab (sin. de Centara, CEN-000029, cM-T412), MRA, Dantes, anticuerpo

- anti-IL-12,
- e) preparaciones de ácido nucleico peptídico (PNA), por ejemplo reticulosa,
- f) interferón alfa, por ejemplo alfaferona, interferón alfa humano (sin. de omniferón, alfa leucoferón),
- g) interferón beta, por ejemplo Frone, interferón beta-1a como Avonex, Betron (Rebif), análogos de interferón beta, proteína de fusión de interferón beta-transferrina, interferón beta-1b recombinante como betaserón,
- 5 h) interferón tau,
- i) péptidos, por ejemplo AT-008, AnergiX.MS, inmunocina (alfa-inmunocina-NNSO3), péptidos cíclicos como ZD-7349,
- j) enzimas terapéuticas, por ejemplo CD8 soluble (CD8s),
- 10 k) plásmido codificante de autoantígeno específico de esclerosis múltiple y plásmido codificante de citocinas, por ejemplo BHT-3009;
- l) inhibidor de TNF-alfa, por ejemplo BLX-1002, talidomida, SH-636,
- m) antagonistas de TNF, por ejemplo solimastat, lenercept (sin. de RO-45-2081, Tenefuse), onercept (STNFR1), CC-1069,
- 15 n) TNF alfa, por ejemplo etanercept (sin. de Enbrel, TNR-001)
- o) antagonistas de CD28, por ejemplo abatacept,
- p) inhibidores de tirosina cinasa Lck,
- q) inhibidores de catepsina K,
- r) análogos de la proteína transportadora de membrana dirigida a neurona taurina y el inhibidor de calpaína derivada de plantas leupeptina, por ejemplo Neurodur,
- 20 s) antagonistas del receptor 1 de quimiocinas (CCR1) por ejemplo BX-471,
- t) antagonistas de CCR2,
- u) antagonistas del receptor de AMPA, por ejemplo ER-167288-01 y ER-099487, E-2007, talampanel,
- v) bloqueadores de canales de potasio, por ejemplo fampridina,
- 25 w) antagonistas de moléculas pequeñas de tosil-prolina-fenilalanina de la interacción de VLA-4/CAM, por ejemplo TBC-3342,
- x) inhibidores de moléculas de adhesión celular, por ejemplo TBC-772,
- y) oligonucleótidos antisentido, por ejemplo EN-101,
- z) antagonistas de la unión de cadena ligera de inmunoglobulina libre (IgLC) a receptores de células mastoideas, por ejemplo F-991,
- 30 aa) antígenos inductores de apoptosis, por ejemplo Apogen MS,
- bb) agonista del adrenorreceptor alfa-2, por ejemplo tizanidina (sin. de Zanaflex, Ternelina, Sirdalvo, Sirdalud, Mionidina),
- cc) copolímero de L-tirosina, L-lisina, ácido L-glutámico y L-alanina, por ejemplo acetato de glatirámico (sin. de Copaxona, COP-1, copolímero-1),
- 35 dd) moduladores de topoisomerasa II, por ejemplo clorhidrato de mitoxantrona,
- ee) inhibidor de adenosina desaminasa, por ejemplo cladribina (sin. de Leustatina, Mylinax, RWJ-26251),
- ff) interleucina-10, por ejemplo ilodecacina (sin. de Tenovil, Sch-52000, CSIF),
- gg) antagonistas de interleucina-12, por ejemplo lisofilina (sin. de CT-1501 R, LSF, lisofilina),
- 40 hh) etanamino, por ejemplo SRI-62-834 (sin. de CRC-8605, NSC-614383),
- ii) inmunomoduladores, por ejemplo SAIK-MS, PNU-156804, péptido alfa-fetoproteína (AFP), IPDS,

- jj) agonista del receptor retinoideo, por ejemplo adapaleno (sin. de Differin, CD-271),
- kk) TGF-beta, por ejemplo GDF-1 (factor 1 de crecimiento y diferenciación),
- ll) TGF-beta-2, por ejemplo betacina,
- mm) inhibidores de MMP, por ejemplo glicomed,
- 5 nn) inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4), por ejemplo RPR-122818,
- oo) inhibidores de purina nucleósido fosforilasa, por ejemplo 9-(3-piridilmetil)-9-desazaguanina, peldesina (sin. de BCX-34, TO-200),
- pp) antagonistas de alfa-4/beta-1 integrina, por ejemplo ISIS-104278,
- qq) integrina alfa 4 antisentido (CD49d), por ejemplo ISIS-17044, ISIS-27104,
- 10 rr) agentes inductores de citocinas, por ejemplo nucleósidos, ICN-17261,
- ss) inhibidores de citocinas,
- tt) vacunas de proteínas de choque térmico, por ejemplo HSPPC-96,
- uu) factores de crecimiento de neuregulina, por ejemplo GGF-2 (sin. de neuregulina, factor de crecimiento glial 2),
- vv) inhibidores de catepsina S,
- 15 ww) análogos de bropirimina, por ejemplo PNU-56169, PNU-63693,
- xx) inhibidores de proteína 1 quimioatrayente de monocitos, por ejemplo inhibidores de MCP-1 similares a bencimidazoles, LKS-1456, PD-064036, PD-064126, PD-084486, PD-172084, PD-172386.

Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, por ejemplo para administración parenteral, enteral u oral, que comprenden al menos un inhibidor de QC, opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes mencionados anteriormente.

Estas combinaciones proporcionan un efecto particularmente beneficioso. Dichas combinaciones están por lo tanto mostrando ser eficaces y útiles para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. En consecuencia, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de estas afecciones.

El procedimiento comprende bien la administración de al menos un inhibidor de QC y al menos uno de los otros agentes o bien la administración secuencial de los mismos.

La administración conjunta incluye la administración de una formulación que comprende al menos un inhibidor de QC y al menos uno de los otros agentes o la administración esencialmente simultánea de formulaciones separadas de cada agente.

Los anticuerpos beta-amiloides y composiciones que los contienen se describen, por ejemplo en los documentos  
 30 WO 2006/137354, WO 2006/118959, WO 2006/103116, WO 2006/095041, WO 2006/081171, WO 2006/066233,  
 WO 2006/066171, WO 2006/066089, WO 2006/066049, WO 2006/055178, WO 2006/046644, WO 2006/039470,  
 WO 2006/036291, WO 2006/026408, WO 2006/016644, WO 2006/014638, WO 2006/014478, WO 2006/008661,  
 WO 2005/123775, WO 2005/120571, WO 2005/105998, WO 2005/081872, WO 2005/080435, WO 2005/028511,  
 35 WO 2005/025616, WO 2005/025516, WO 2005/023858, WO 2005/018424, WO 2005/011599, WO 2005/000193,  
 WO 2004/108895, WO 2004/098631, WO 2004/080419, WO 2004/071408, WO 2004/069182, WO 2004/067561,  
 WO 2004/044204, WO 2004/032868, WO 2004/031400, WO 2004/029630, WO 2004/029629, WO 2004/024770,  
 WO 2004/024090, WO 2003/104437, WO 2003/089460, WO 2003/086310, WO 2003/077858, WO 2003/074081,  
 WO 2003/070760, WO 2003/063760, WO 2003/055514, WO 2003/051374, WO 2003/048204, WO 2003/045128,  
 40 WO 2003/040183, WO 2003/039467, WO 2003/016466, WO 2003/015691, WO 2003/014162, WO 2003/012141,  
 WO 2002/088307, WO 2002/088306, WO 2002/074240, WO 2002/046237, WO 2002/046222, WO 2002/041842,  
 WO 2001/062801, WO 2001/012598, WO 2000/077178, WO 2000/072880, WO 2000/063250, WO 1999/060024,  
 WO 1999/027944, WO 1998/044955, WO 1996/025435, WO 1994/017197, WO 1990/014840, WO 1990/012871,  
 WO 1990/012870, WO 1989/006242.

Los anticuerpos beta-amiloides pueden seleccionarse de entre, por ejemplo, anticuerpos policlonales, monoclonales, quiméricos o humanizados. Además, dichos anticuerpos pueden ser útiles para desarrollar inmunoterapias activas y pasivas, es decir vacunas y anticuerpos monoclonales.

Ejemplos adecuados de anticuerpos beta-amiloides son ACU-5A5, huC091 (Acumen/Merck); PF-4360365, RI-1014, RI-1219, RI-409, RN-1219 (Rinat Neuroscience Corp (Pfizer Inc)); los productos terapéuticos de nanocuerpos de Ablynx/Boehringer Ingelheim; anticuerpos monoclonales humanizados específicos de beta-amiloides de Intellect

Neurosciences/IBL; m266, m266.2 (Eli Lilly y Co.); AAB-02 (Elan); bapineuzumab (Elan); BAN-2401 (Bioarctic Neuroscience AB); ABP-102 (Abiogen Pharma SpA); BA-27, BC-05 (Takeda); R-1450 (Roche); ESBA-212 (ESBATech AG); AZD-3102 (AstraZeneca) y anticuerpos beta-amiloideos de Mindset BioPharmaceuticals Inc.

- 5 Son especialmente preferentes anticuerpos que reconocen el extremo N-terminal del péptido A $\beta$ . Un anticuerpo adecuado que reconoce el extremo N-terminal de A $\beta$  es, por ejemplo, Acl-24 (AC Immune SA). Un anticuerpo monoclonal contra péptido beta-amiloide se divulga en el documento WO 2007/068412. Anticuerpos quiméricos y humanizados respectivos se divulgan en el documento WO 2008/011348. Un procedimiento para la producción de una composición de vacuna para el tratamiento de una enfermedad asociada a amiloideos se divulga en el documento WO 2007/068411.
- 10 Inhibidores de cisteína proteasa adecuados son inhibidores de catepsina B. Se describen inhibidores de catepsina B y composiciones que contienen dichos inhibidores, por ejemplo en los documentos WO 2006/060473, WO 2006/042103, WO 2006/039807, WO 2006/021413, WO 2006/021409, WO 2005/097103, WO 2005/007199, WO2004/084830, WO 2004/078908, WO 2004/026851, WO 2002/094881, WO 2002/027418, WO 2002/021509, WO 1998/046559, WO 1996/021655.
- 15 Ejemplos de potenciadores PIMT son 10-aminoalifatil-dibenz[b,f]oxepinas descritas en los documentos WO 98/15647 y WO 03/057204, respectivamente. También son útiles según la presente invención moduladores de la actividad de PIMT descritos en el documento WO 2004/039773.

- 20 Inhibidores de beta-secretasa y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO03/059346, WO2006/099352, WO2006/078576, WO2006/060109, WO2006/057983, WO2006/057945, WO2006/055434, WO2006/044497, WO2006/034296, WO2006/034277, WO2006/029850, WO2006/026204, WO2006/014944, WO2006/014762, WO2006/002004, US 7.109.217, WO2005/113484, WO2005/103043, WO2005/103020, WO2005/065195, WO2005/051914, WO2005/044830, WO2005/032471, WO2005/018545, WO2005/004803, WO2005/004802, WO2004/062625, WO2004/043916, WO2004/013098, WO03/099202, WO03/043987, WO03/039454, US 6.562.783, WO02/098849 y WO02/096897.

- 25 Ejemplos adecuados de inhibidores de beta-secretasa para los fines de la presente invención son WY-25105 (Wyeth); Posifeno, (+)-fenserina (TorreyPines / NIH); LSN-2434074, LY-2070275, LY-2070273, LY-2070102 (Eli Lilly & Co.); PNU-159775A, PNU-178025A, PNU-17820A, PNU-33312, PNU-38773, PNU-90530 (Elan / Pfizer); KMI-370, KMI-358, kmi-008 (Kyoto University (Universidad de Kyoto)); OM-99-2, OM-003 (Athenagen Inc.); AZ-12304146 (AstraZeneca / Astex); GW-840736X (GlaxoSmithKline plc.), DNP-004089 (De Novo Pharmaceuticals Ltd.) y CT-21  
30 166 (CoMentis Inc.).

- Inhibidores de gamma-secretasa y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2005/008250, WO2006/004880, US 7.122.675, US 7.030.239, US 6.992.081, US 6.982.264, WO2005/097768, WO2005/028440, WO2004/101562, US 6.756.511, US 6.683.091, WO03/066592, WO03/014075, WO03/013527, WO02/36555, WO01/53255, US 7.109.217, US 7.101.895, US 7.049.296, US 7.034.182, US  
35 6.984.626, WO2005/040126, WO2005/030731, WO2005/014553, US 6.890.956, EP 1334085, EP 1263774, WO2004/101538, WO2004/00958, WO2004/089911, WO2004/073630, WO2004/069826, WO2004/039370, WO2004/031139, WO2004/031137, US 6.713.276, US 6.686.449, WO03/091278, US 6.649.196, US 6.448.229, WO01/77144 y WO01/66564.

- 40 Inhibidores de gamma-secretasa adecuados para los fines de la presente invención son GSI-953, WAY-GSI-A, WAY-GSI-B (Wyeth); MK-0752, MRK-560, L-852505, L-685-458, L-852631, L-852646 (Merck & Co. Inc.); LY-450139, LY-411575, AN-37124 (Eli Lilly & Co.); BMS-299897, BMS-433796 (Bristol-Myers Squibb Co.); E-2012 (Eisai Co. Ltd.); EHT-0206, EHT-206 (ExonHit Therapeutics SA) y NGX-555 (TorreyPines Therapeutics Inc.).

- Inhibidores de DP IV y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos US6.011.155; US6.107.317; US6.110.949; US6.124.305; US6.172.081; WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, DE19834591, WO97/40832, WO95/15309, WO98/19998, WO00/07617, WO99/38501, WO99/46272, WO99/38501, WO01/68603, WO01/40180, WO01/81337, WO01/81304, WO01/55105, WO02/02560, WO01/34594, WO02/38541, WO02/083128, WO03/072556, WO03/002593, WO03/000250, WO03/000180, WO03/000181, EP1258476, WO03/002553, WO03/002531, WO03/002530, WO03/004496, WO03/004498, WO03/024942, WO03/024965, WO03/033524, WO03/035057, WO03/035067, WO03/037327, WO03/040174, WO03/045977, WO03/055881, WO03/057144, WO03/057666, WO03/068748, WO03/068757, WO03/082817, WO03/101449, WO03/101958, WO03/104229, WO03/74500, WO2004/007446, WO2004/007468, WO2004/018467, WO2004/018468, WO2004/018469, WO2004/026822, WO2004/032836, WO2004/033455, WO2004/037169, WO2004/041795, WO2004/043940, WO2004/048352, WO2004/050022, WO2004/052850, WO2004/058266, WO2004/064778, WO2004/069162, WO2004/071454, WO2004/076433, WO2004/076434, WO2004/087053, WO2004/089362, WO2004/099185, WO2004/103276, WO2004/103993, WO2004/108730, WO2004/110436, WO2004/111041, WO2004/112701, WO2005/000846, WO2005/000848, WO2005/011581, WO2005/016911, WO2005/023762, WO2005/025554, WO2005/026148, WO2005/030751, WO2005/033106, WO2005/037828, WO2005/040095, WO2005/044195, WO2005/047297, WO2005/051950, WO2005/056003, WO2005/056013, WO2005/058849, WO2005/075426, WO2005/082348, WO2005/085246, WO2005/087235, WO2005/095339,

WO2005/095343, WO2005/095381, WO2005/108382, WO2005/113510, WO2005/116014, WO2005/116029, WO2005/118555, WO2005/120494, WO2005/121089, WO2005/121131, WO2005/123685, WO2006/995613; WO2006/009886; WO2006/013104; WO2006/017292; WO2006/019965; WO2006/020017; WO2006/023750; WO2006/039325; WO2006/041976; WO2006/047248; WO2006/058064; WO2006/058628; WO2006/066747; WO2006/066770 y WO2006/068978.

Inhibidores de DP IV adecuados para los fines de la presente invención son, por ejemplo, sitagliptina, des-fluoro-sitagliptina (Merck & Co. Inc.); vildagliptina, DPP-728, SDZ-272-070 (Novartis); ABT-279, ABT-341 (Abbott Laboratories); denagliptina, TA-6666 (GlaxoSmithKline plc.); SYR-322 (Takeda San Diego Inc.); talabostato (Point Therapeutics Inc.); Ro-0730699, R-1499, R-1438 (Roche Holding AG); FE-999011 (Ferring Pharmaceuticals); TS-021 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.); GRC-8200 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); ALS-2-0426 (Alantos Pharmaceuticals Holding Inc.); ARI-2243 (Arisaph Pharmaceuticals Inc.); SSR-162369 (Sanofi-Synthelabo); MP-513 (Mitsubishi Pharma Corp.); DP-893, CP-867534-01 (Pfizer Inc.); TSL-225, TMC-2A (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.); PHX-1149 (Phenomenix Corp.); saxagliptina (Bristol-Myers Squibb Co.); PSN-9301 ((OSI) Prosidion), S-40755 (Servier); KRP-104 (ActivX Biosciences Inc.); sulfostina (Zaidan Hojin); KR-62436 (Korea Research Institute of Chemical Technology); P32/98 (Probiodrug AG); BI-A, BI-B (Boehringer Ingelheim Corp.); SK-0403 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd.) y NNC-72-21 38 (Novo Nordisk A/S).

Otros inhibidores de DP IV preferentes son

(i) compuestos similares a dipéptidos, divulgados en el documento WO 99/61431, por ejemplo N-valil prolilo, O-benzoil hidroxilamina, alanil pirrolidina, isoleucil tiazolidina como L-alo-isoleucil tiazolidina, L-treoisoleucil pirrolidina y sales de la misma, especialmente las sales fumáricas y L-alo-isoleucil pirrolidina y sales de la misma;

(ii) estructuras peptídicas, divulgadas en el documento WO 03/002593, por ejemplo tripéptidos;

(iii) peptidilcetonas, divulgadas en el documento WO 03/033524;

(vi) aminocetonas sustituidas, divulgadas en el documento WO 03/040174;

(v) inhibidores de DP IV tópicamente activos divulgados en el documento WO 01/14318;

(vi) profármacos de inhibidores de DP IV, divulgados en los documentos WO 99/67278 y WO 99/67279; y

(v) inhibidores de DP IV basados en glutaminilo, divulgados en los documentos WO 03/072556 y WO 2004/099134.

Inhibidores de la síntesis de beta amiloides adecuados para los fines de la presente invención son por ejemplo bisnorcimserina (Axonyx Inc.); (R)-flurbiprofeno (MCP-7869; Flurizan) (Myriad Genetics); nitroflurbiprofeno (NicOx); BGC-20-0406 (Sankyo Co. Ltd.) y BGC-20-0466 (BTG plc.).

Inhibidores de la deposición de proteínas amiloides adecuados para los fines de la presente invención son, por ejemplo, SP-233 (Samaritan Pharmaceuticals); AZD-103 (Ellipsis Neurotherapeutics Inc.); AAB-001 (bapineuzumab), AAB-002, ACC-001 (Elan Corp plc.); colostrina (ReGen Therapeutics plc.); tramiprosato (Neurochem); AdPEDI-(beta-amiloide1-6)11 (Vaxin Inc.); MPI-1 27585, MPI-423948 (Mayo Foundation); SP-08 (Georgetown University (Universidad de Georgetown)); ACU-5A5 (Acumen / Merck); transtiretina (State University of New York); PTI-777, DP-74, DP 68, Exebryl (ProteoTech Inc.); m266 (Eli Lilly & Co.); EGb-761 (Dr. Willmar Schwabe GmbH); SPI-014 (Satori Pharmaceuticals Inc.); ALS-633, ALS-499 (Advanced Life Sciences Inc.); AGT-160 (ArmaGen Technologies Inc.); TAK-070 (Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.); CHF-5022, CHF-5074, CHF-5096 y CHF-5105 (Chiesi Farmaceutici SpA.).

Inhibidores de PDE-4 adecuados para los fines de la presente invención son por ejemplo doxofilina (Instituto Biologico Chemioterapico ABC SpA.); idutilast gotas oculares, tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.); teofilina (Elan Corp.); cilomilast (GlaxoSmithKline plc.); Atopik (Barrier Therapeutics Inc.); tofomilast, CI-1044, PD-1 89659, CP-220629, inhibidor de PDE 4d BHN (Pfizer Inc.); arofilina, LAS-37779 (Almirall Prodesfarma SA.); roflumilast, hidroxipumafentrina (Altana AG), tetomilast (Otska Pharmaceutical Co. Ltd.); tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical), CC-10004 (Celgene Corp.); HT-0712, IPL-4088 (Inflazyme Pharmaceuticals Ltd.); MEM-1414, MEM-1917 (Memory Pharmaceuticals Corp.); oglemilast, GRC-4039 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); AWD-1 2-281, ELB-353, ELB-526 (Elbion AG); EHT-0202 (ExonHit Therapeutics SA.); ND-1251 (Neuro3d SA.); 4AZA-PDE4 (4 AZA Bioscience NV.); AVE-81 12 (Sanofi-Aventis); CR-3465 (Rottapharm SpA.); GP-0203, NCS-613 (Centre National de la Recherche Scientifique); KF-19514 (Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.); ONO-6126 (Ono Pharmaceutical Co. Ltd.); OS-0217 (Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd.); IBFB-130011, IBFB-150007, IBFB-130020, IBFB-140301 (IBFB Pharma GmbH); IC-485 (ICOS Corp.); RBx-14016 y RBx-1 1082 (Ranbaxy Laboratories Ltd.). Un inhibidor de PDE-4 preferente es rolipram.

Inhibidores de MAO y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2006/091988, WO2005/007614, WO2004/089351, WO01/26656, WO01/12176, WO99/57120, WO99/57119, WO99/13878, WO98/40102, WO98/01157, WO96/20946, WO94/07890 y WO92/21333.

Inhibidores de MAO adecuados para los fines de la presente invención son, por ejemplo, linezolida (Pharmacia Corp.); RWJ-416457 (RW Johnson Pharmaceutical Research Institute); budipina (Altana AG); GPX-325 (BioResearch Irlanda); isocarboxazida; fenelzina; tranilcipromina; indantadol (Chiesi Farmaceutici SpA.); moclobemida (Roche Holding AG); SL-25.1131 (Sanofi-Synthelabo); CX-1370 (Burrroughs Wellcome Co.); CX-157 (Krenitsky Pharmaceuticals Inc.); desoxipeganina (HF Arzneimittelforschung GmbH & Co. KG); bifemelano (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.); RS-1636 (Sankyo Co. Ltd.); esuprona (BASF AG); rasagilina (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.); ladostigil (Hebrew University of Jerusalem); safinamida (Pfizer) y NW-1048 (Newron Pharmaceuticals SpA.).

Antagonistas de histamina H3 adecuados para los fines de la presente invención son, por ejemplo, ABT-239, ABT-834 (Abbott Laboratories); 3874-H1 (Aventis Pharma); UCL-2173 (Berlin Free University), UCL-1470 (BioProjet, Societe Civile de Recherche); DWP-302 (Daewoong Pharmaceutical Co Ltd); GSK-189254A, GSK-207040A (GlaxoSmithKline Inc.); cipralisant, GT-2203 (Gliatech Inc.); ciproxifán (INSERM), 1S,2S-2-(2-aminoetil)-1-(1H-imidazol-4-il)ciclopropano (Hokkaido University); JNJ-17216498, JNJ-5207852 (Johnson & Johnson); NNC-0038-0000-1049 (Novo Nordisk A/S) y Sch-79687 (Schering-Plough).

Inhibidores de PEP y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos JP 01042465, JP 03031298, JP 04208299, WO 00/71144, US 5.847.155; JP 09040693, JP 10077300, JP 05331072, JP 05015314, WO 95/15310, WO 93/00361, EP 0556482, JP 06234693, JP 01068396, EP 0709373, US 5.965.556, US 5.756.763, US 6.121.311, JP 63264454, JP 64000069, JP 63162672, EP 0268190, EP 0277588, EP 0275482, US 4.977.180, US 5.091.406, US 4.983.624, US 5.112.847, US 5.100.904, US 5.254.550, US 5.262.431, US 5.340.832, US 4.956.380, EP 0303434, JP 03056486, JP 01143897, JP 1226880, EP 0280956, US 4.857.537, EP 0461677, EP 0345428, JP 02275858, US 5.506.256, JP 06192298, EP 0618193, JP 03255080, EP 0468469, US 5.118.811, JP 05025125, WO 9313065, JP 05201970, WO 9412474, EP 0670309, EP 0451547, JP 06339390, US 5.073.549, US 4.999.349, EP 0268281, US 4.743.616, EP 0232849, EP 0224272, JP 62114978, JP 62114957, US 4.757.083, US 4.810.721, US 5.198.458, US 4.826.870, EP 0201742, EP 0201741, US 4.873.342, EP 0172458, JP 61037764, EP 0201743, US 4.772.587, EP 0372484, US 5.028.604, WO 91/18877, JP 04009367, JP 04235162, US 5.407.950, WO 95/01352, JP 01250370, JP 02207070, US 5.221.752, EP 0468339, JP 04211648, WO 99/46272, WO 2006/058720 y PCT/EP2006/061428.

Inhibidores de prolil endopeptidasa adecuados para los fines de la presente invención son, por ejemplo Fmoc-Ala-Pyrr-CN, Z-Phe-Pro-Benzotiazol (Probiobdrug), Z-321 (Zeria Pharmaceutical Co Ltd.); ONO-1603 (Ono Pharmaceutical Co Ltd); JTP-4819 (Japan Tobacco Inc.) y S-17092 (Servier).

Otros compuestos adecuados que pueden usarse según la presente invención en combinación con inhibidores de QC son NPY, un mimético de NPY o un agonista o antagonista de NPY o un ligando de los receptores de NPY.

Son preferentes según la presente invención los antagonistas de los receptores de NPY.

Ligandos o antagonistas adecuados de los receptores de NPY son compuestos derivados de 3a,4,5,9b-tetrahidro-1h-benz[e]indol-2-il-amina como se divulga en el documento WO 00/68197.

Los antagonistas del receptor de NPY que pueden mencionarse incluyen los divulgados en las solicitudes de patente europea EP 0614911, EP 0747357, EP 0747356 y EP 0747378; las solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/1991 1, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494 y WO 98/07420; WO 00/30674, las patentes de Estados Unidos N.º 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; 6.114.336, la solicitud de patente japonesa JP 09157253; las solicitudes de patente internacional WO 94/00486, WO 93/12139, WO 95/00161 y WO 99/15498; la patente de Estados Unidos N.º 5.328.899; la solicitud de patente alemana DE 3939797; las solicitudes de patente europea EP 355794 y EP 355793; y las solicitudes de patente japonesa JP 06116284 y JP 07267988. Los antagonistas de NPY preferentes incluyen los compuestos que se divulgan específicamente en estos documentos de patente. Los compuestos más preferentes incluyen antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no basados en péptidos. Los antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no basados en péptidos que pueden mencionarse incluyen los divulgados en las solicitudes de patente europea EP 0614911, EP 0747357, EP 0747356 y EP 0747378; las solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/1991 1, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494 y WO 98/07420; WO 00/99/15498, las patentes de Estados Unidos N.º 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; y la solicitud de patente japonesa JP 09157253. Los antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no basados en péptidos preferentes incluyen los compuestos que se divulgan específicamente en estos documentos de patente.

Los compuestos particularmente preferentes incluyen antagonistas de NPY basados en aminoácidos. Los compuestos basados en aminoácidos que pueden mencionarse incluyen los divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 97/19914 o, preferentemente, WO 99/15498. Los antagonistas de NPY preferentes incluyen los que se divulgan específicamente en estos documentos de patente, por ejemplo BIBP3226 y especialmente, amida de (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroxi-fenil)etil]arginina (ejemplo 4

de la solicitud de patente internacional WO 99/15498).

Agonistas del receptor M1 y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2004/087158, WO91/10664.

5 Antagonistas del receptor M1 adecuados para los fines de la presente invención son, por ejemplo, CDD-0102 (Cognitive Pharmaceuticals); Cevimelina (Evovac) (Snow Brand Milk Products Co. Ltd.); NGX-267 (TorreyPines Therapeutics); sabcomelina (GlaxoSmithKline); alvamelina (H Lundbeck A/S); LY-593093 (Eli Lilly & Co.); VRTX-3 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); WAY-132983 (Wyeth) y CI-1017/ (PD-151832) (Pfizer Inc.).

10 Inhibidores de acetilcolinesterasa y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2006/071274, WO2006/070394, WO2006/040688, WO2005/092009, WO2005/079789, WO2005/039580, WO2005/027975, WO2004/084884, WO2004/037234, WO2004/032929, WO03/101458, WO03/091220, WO03/082820, WO03/020289, WO02/32412, WO01/85145, WO01/78728, WO01/66096, WO00/02549, WO01/00215, WO00/15205, WO00/23057, WO00/33840, WO00/30446, WO00/23057, WO00/15205, WO00/09483, WO00/07600, WO00/02549, WO99/47131, WO99/07359, WO98/30243, WO97/38993, WO97/13754, WO94/29255, WO94/20476, WO94/19356, WO93/03034 y WO92/19238.

15 Inhibidores de acetilcolinesterasa adecuados para los fines de la presente invención son por ejemplo donepezilo (Eisai Co. Ltd.); rivastigmina (Novartis AG); (-)-fenserina (TorreyPines Therapeutics); ladostigilo (Hebrew University of Jerusalem); huperzina A (Mayo Foundation); galantamina (Johnson & Johnson); Memoquina (Universita di Bologna); SP-004 (Samaritan Pharmaceuticals Inc.); BGC-20-1259 (Sankyo Co. Ltd.); fisostigmina (Forest Laboratories Inc.); NP-0361 (Neuropharma SA); ZT-1 (Debiopharm); tacrina (Warner-Lambert Co.); metrifonato (Bayer Corp.) y INM-176 (WhanIn).

20

Antagonistas del receptor de NMDA y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2006/094674, WO2006/058236, WO2006/058059, WO2006/01010965, WO2005/000216, WO2005/102390, WO2005/079779, WO2005/079756, WO2005/072705, WO2005/070429, WO2005/055996, WO2005/035522, WO2005/009421, WO2005/000216, WO2004/092189, WO2004/039371, WO2004/028522, WO2004/009062, WO03/010159, WO02/072542, WO02/34718, WO01/98262, WO01/94321, WO01/92204, WO01/81295, WO01/32640, WO01/10833, WO01/10831, WO00/5671 1, WO00/29023, WO00/00197, WO99/53922, WO99/48891, WO99/45963, WO99/01416, WO99/07413, WO99/01416, WO98/50075, WO98/50044, WO98/10757, WO98/05337, WO97/32873, WO97/23216, WO97/23215, WO97/23214, WO96/14318, WO96/08485, WO95/31986, WO95/26352, WO95/26350, WO95/26349, WO95/26342, WO95/12594, WO95/02602, WO95/02601, WO94/20109, WO94/13641, WO94/09016 y WO93/25534.

25

30

Antagonistas del receptor de NMDA adecuados para los fines de la presente invención son, por ejemplo, Memantina (Merz & Co. GmbH); topiramato (Johnson & Johnson); AVP-923 (Neurodex) (Center for Neurologic Study); EN-3231 (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.); neramexano (MRZ-2/579) (Merz and Forest); CNS-5161 (CeNeS Pharmaceuticals Inc.); dextranabinol (HU-21 1; Sinabidol; PA-50211) (Pharmos); EpiCept NP-1 (Dalhousie University (Universidad de Dalhousie)); indantadol (V-3381; CNP-3381) (Vernalis); perzinfotel (EAA-090, WAY-126090, EAA-129) (Wyeth); RGH-896 (Gedeon Richter Ltd.); traxoprodilo (CP-101606), besonprodilo (PD-196860, CI-1041) (Pfizer Inc.); CGX-1007 (Cognetix Inc.); delucemina (NPS-1506) (NPS Pharmaceuticals Inc.); EVT-101 (Roche Holding AG); acamprostat (Synchronuron LLC); CR-3991, CR-2249, CR-3394 (Rottapharm SpA.); AV-101 (4-CI-cinurenina (4-CI-KYN)), ácido 7-cloro-cinurénico (7-CI-KYNA) (VistaGen); NPS-1407 (NPS Pharmaceuticals Inc.); YT-1006 (Yaupon Therapeutics Inc.); ED-1812 (Sosei R&D Ltd.); himantano (clorhidrato N-2-(adamantil)-hexametileno-imina) (RAMS); Lancicemina (AR-R-15896) (AstraZeneca); EVT-102, Ro-25-6981 y Ro-63-1908 (Hoffmann-La Roche AG / Evotec).

35

40

Además, la presente invención se refiere a politerapias útiles para el tratamiento de aterosclerosis, reestenosis o artritis, administrando un inhibidor de QC en combinación con otro agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE); bloqueadores del receptor de angiotensina II; diuréticos; bloqueadores de canales de calcio (CCB); bloqueadores beta; inhibidores de la agregación de plaquetas; moduladores de la absorción de colesterol; inhibidores de HMG-Co-A reductasa; compuestos que aumentan el nivel de lipoproteína de alta densidad (HDL); inhibidores de renina; inhibidores de IL-6; corticosteroides antiinflamatorios; agentes antiproliferativos; donantes de óxido nítrico; inhibidores de la síntesis de matriz extracelular; inhibidores del factor de crecimiento o de la transducción de la señal de citocina; antagonistas de MCP-1 e inhibidores de tirosina cinasa que proporciona efectos terapéuticos beneficiosos o sinérgicos sobre cada componente de monoterapia individual.

45

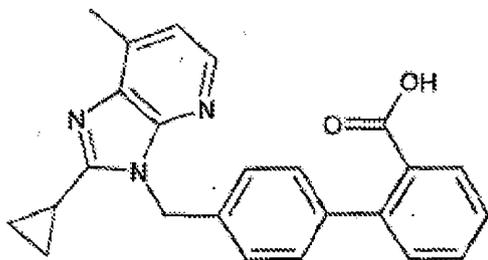
50

Bloqueadores del receptor II de angiotensina se entiende que son los agentes activos que se unen al subtipo del receptor de AT1 del receptor de angiotensina II pero no tienen como consecuencia la activación del receptor. Como consecuencia del bloqueo del receptor AT1, estos antagonistas pueden usarse, por ejemplo, como agentes antihipertensión.

55

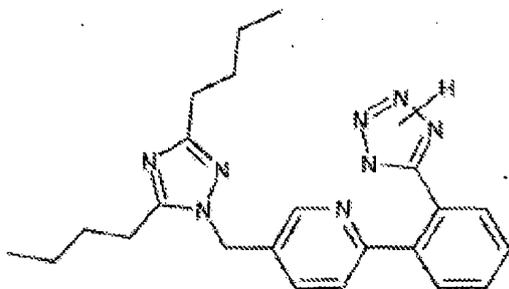
Bloqueadores del receptor II de angiotensina adecuados que pueden usarse en la combinación de la presente invención incluyen antagonistas del receptor de AT1 que tienen características estructurales diferentes, siendo

preferentes aquellos con estructuras no peptídicas. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en valsartán (EP 443983), losartán (EP 253310), candesartán (EP 459136), eprosartán (EP 403159), irbesartán (EP 45451 1), olmesartán (EP 503785), tasosartán (EP 539086), telmisartán (EP 522314), el compuesto con la designación E-4177 de la fórmula

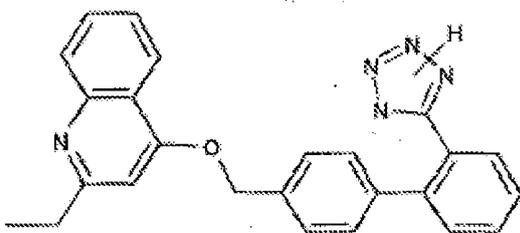


5

el compuesto con la designación SC-52458 de la fórmula siguiente



y el compuesto con la designación el compuesto ZD-8731 de la fórmula



10 o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Antagonistas del receptor AT1 preferentes son los agentes que se han aprobado y están disponibles en el mercado, siendo el más preferente valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La interrupción de la degradación enzimática de angiotensina a angiotensina II con inhibidores de ACE es una variante exitosa para la regulación de presión sanguínea y por lo tanto también pone a disposición un procedimiento terapéutico para el tratamiento de la hipertensión.

Un inhibidor de ACE adecuado para usar en la combinación de la presente invención es, por ejemplo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en alaceprilo, benazeprilo, benazeprilato; captoprilo, ceronaprilto, cilazaprilto, delaprilto, enalaprilto, enaprilato, fosinoprilto, imidaprilto, lisinoprilto, moveltoprilto, perindoprilto, quinaprilto, ramiprilto, espiraprilto, temocaprilto y trandolaprilto, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Los inhibidores de ACE preferentes son los agentes que se han comercializado, del modo más preferente benazeprilo y enalaprilto.

Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado del grupo que consiste en clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclorotiazida y clorotalidón. El diurético más preferente es hidroclorotiazida. Un diurético comprende además un diurético ahorrador de potasio tal como amilorida o triameterina, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

La clase de los CCB (bloqueadores de canales de calcio) comprende esencialmente dihidropiridinas (DHP) y no-DHP, tales como CCB de tipo diltiazem y de tipo verapamilo.

5 Un CCB útil en dicha combinación es preferentemente un DHP representativo seleccionado del grupo que consiste en amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina y nivaldipina y es preferentemente un no-DHP representativo seleccionado del grupo que consiste en flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, gallopamilo, mibefradilo, anipamilo, tiapamilo y verapamilo y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos estos CCB se usan terapéuticamente, por ejemplo como fármacos antihipertensivos, contra angina de pecho y antiarrítmicos.

10 Los CCB preferentes comprenden amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina y verapamilo o, por ejemplo dependiendo del CCB específico, una sal farmacéuticamente aceptable. Especialmente preferente como DHP es amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente el besilato. Un producto especialmente representativo de no-DHP es verapamilo o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el clorhidrato, del mismo.

15 Bloqueadores beta adecuados para usar en la presente invención incluyen agentes bloqueadores beta-adrenérgicos (bloqueadores beta), que compiten con epinefrina por receptores beta-adrenérgicos e interfieren con la acción de epinefrina. Preferentemente, los bloqueadores beta son selectivos para el receptor betaadrenérgico en comparación con los receptores alfa-adrenérgicos y por lo tanto, no tienen un efecto alfa bloqueador significativo. Los  
20 bloqueadores beta adecuados incluyen compuestos seleccionados de entre acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol y timolol. Cuando el bloqueador beta es un ácido o una base o es capaz de otro modo de formar sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, estas formas se considera que están abarcadas en el presente documento y se entiende que los compuestos pueden administrarse en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco, tal como un éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable. Por  
25 ejemplo, metoprolol se administra de forma adecuada como su sal tartrato, propranolol se administra adecuadamente como la sal clorhidrato y así sucesivamente.

Los inhibidores de agregación de plaquetas incluyen PLAVIX® (bisulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol) y aspirina.

30 Los moduladores de la absorción de colesterol incluyen ZETIA® (ezetimiba) y KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Japón).

Los inhibidores de HMG-Co-A (también denominados inhibidores de beta-hidroxi-beta-metilglutaril-co-enzima-A reductasa o estatinas) se entiende que son los agentes activos que pueden usarse para reducir niveles de lípidos que incluyen colesterol en sangre.

35 La clase de inhibidores de HMG-Co-A reductasa comprende compuestos que tienen características estructurales diferentes. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores de HMG-Co-A reductasa preferentes son los agentes que se han comercializado, siendo los más preferentes atorvastatina, pitavastatina o simvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Los compuestos que aumentan el HDL incluyen, pero no están limitados a, inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP). Los ejemplos de inhibidores de CETP incluyen JTT705 divulgado en el ejemplo 26 de la patente de Estados Unidos N.º 6.426.365, presentada el 30 de julio de 2002 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. La inhibición de la inflamación mediada por interleucina 6 puede lograrse indirectamente mediante la regulación de la síntesis endógena de colesterol y la depleción de isoprenoides o mediante la inhibición  
45 directa de la ruta de transducción de señales usando inhibidor/anticuerpo de interleucina-6, inhibidor/anticuerpo del receptor de interleucina-6, oligonucleótido antisentido de interleucina-6 (ASON), inhibidor/anticuerpo de proteína gp130, inhibidores/anticuerpos de tirosina cinasa, inhibidores/anticuerpos de serina/treonina cinasa, inhibidores/anticuerpos de proteína (MAP) cinasa mediada por mitógeno, inhibidores/anticuerpos de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), inhibidores/anticuerpos del factor nuclear kappaB (NF-kB), inhibidores/anticuerpos de IKK cinasa (IKK), inhibidores/anticuerpos de proteína-1 activadora (AP-1), inhibidores/anticuerpos de factores de transcripción STAT, IL-6 alterada, péptidos parciales de IL-6 o del receptor de IL-6 o proteína SOCS (supresores de la señalización de citocinas), activadores/ligandos de PPAR gamma y/o PPAR beta/delta o un fragmento funcional de los mismos.

Un corticosteroide antiinflamatorio adecuado es dexametasona.

55 Agentes antiproliferantes adecuados son cladribina, rapamicina, vincristina y taxol.

Un inhibidor adecuado de síntesis de matriz extracelular es halofuginona.

Un inhibidor del factor de crecimiento o de la transducción de la señal de citocinas adecuado es, por ejemplo, R 115777.

Un inhibidor de tirosina cinasa adecuado es tirfostina.

- 5 Inhibidores de renina adecuados se describen, por ejemplo, en el documento WO 2006/116435. Un inhibidor de renina preferente es aliskiren, preferente en forma de la sal hemi-fumarato del mismo.

Los antagonistas de MCP-1 puede seleccionarse, por ejemplo, de anticuerpos anti-MCP-1, preferentemente anticuerpos monoclonales o monoclonales humanizados, inhibidores de la expresión de MCP-1, antagonistas de CCR2, inhibidores de TNF-alfa, inhibidores de la expresión génica de VCAM-1y anticuerpos monoclonales anti-C5a.

- 10 Antagonistas de MCP-1 y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO02/070509, WO02/081463, WO02/060900, US2006/670364, US2006/677365, WO2006/097624, US2006/316449, WO2004/056727, WO03/053368, WO00/1 98289, WO00/157226, WO00/046195, WO00/046196, WO00/046199, WO00/046198, WO00/046197, WO99/046991, WO99/007351, WO98/006703, WO97/012615, WO2005/105133, WO03/037376, WO2006/125202, WO2006/085961, WO2004/024921, WO2006/074265.

- 15 Antagonistas de MCP-1 adecuados son, por ejemplo, C-243 (Telik Inc.); NOX-E36 (Noxxon Pharma AG); AP-761 (Actimis Pharmaceuticals Inc.); ABN-912, NIBR-177 (Novartis AG); CC-11006 (Celgene Corp.); SSR-150106 (Sanofi-Aventis); MLN-1202 (Millenium Pharmaceuticals Inc.); AGI-1067, AGIX-4207, AGI-1096 (AtherioGenics Inc.); PRS-211095, PRS-211092 (Pharmos Corp.); anticuerpos monoclonales anti-C5a, por ejemplo neutrazumab (G2 Therapies Ltd.); AZD-6942 (AstraZeneca plc.); 2-mercaptoimidazoles (Johnson & Johnson); TEI-E00526, TEI-6122 (Deltagen); RS-504393 (Roche Holding AG); SB-282241, SB-380732, ADR-7 (GlaxoSmithKline); anticuerpos monoclonales anti-MCP-1 (Johnson & Johnson).
- 20

Combinaciones de inhibidores de QC con antagonistas de MCP-1 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en general, incluidas enfermedades neurodegenerativas.

- 25 Las combinaciones de inhibidores de QC con antagonistas de MCP-1 son preferentes para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Del modo más preferente, el inhibidor de QC se combina con uno o más compuestos seleccionados del grupo siguiente:

- 30 PF-4360365, m266, bapineuzumab, R-1450, posifeno, (+)-fenserina, MK-0752, LY-450139, E-2012, (R)-flurbiprofeno, AZD-103, AAB-001 (Bapineuzumab), tramiprosato, EGb-761, TAK-070, doxofilina, teofilina, cilomilast, tofomilast, roflumilast, tetomilast, tipelukast, ibudilast, HT-0712, MEM-1414, oglemilast, Linezolid, budipina, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, indantadol, moclobemida, rasagilina, ladostigilo, safinamida, ABT-239, ABT-834, GSK-189254A, ciproxifán, JNJ-17216498, Fmoc-Ala-Pyrr-CN, Z-Phe-Pro-Benzotiazol, Z-321, ONO-1603, JTP-4819, S-17092, BIBP3226; amida de (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroxifenil)etil]arginina, cevimeлина, sabcomelina, (PD-151832), donepezilo, rivastigmina, (-)-fenserina, ladostigilo, galantamina, tacrina, metrifonato, memantina, topiramato, AVP-923, EN-3231, neramexano, valsartán, benazeprilo, enalapril, hidroclorotiazida, amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamilo, amlodipina, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, PLAVIX® (bisulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol), aspirina, ZETIA® (ezetimiba) y KT6-971, estatinas, atorvastatina, pitavastatina o simvastatina; dexametasona, cladribina, rapamicina, vincristina, taxol, aliskiren, C-243, ABN-912, SSR-150106, MLN-1202 y betaferón.
- 35
- 40

En particular, se consideran las combinaciones siguientes:

- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con atorvastatina para el tratamiento y/o la prevención de aterosclerosis,
- 45 -un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con inmunodepresores, preferentemente rapamicina, para el tratamiento y/o la prevención de reestenosis,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con inmunodepresores, preferentemente paclitaxel, para el tratamiento y/o la prevención de reestenosis,
- 50 -un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con inhibidores AChE, preferentemente Donepezilo, para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer,

- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con interferones, preferentemente Aronex, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- 5 -un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con interferones, preferentemente betaferón, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con interferones, preferentemente Rebif, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple
- 10 -un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con copaxona, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,
- 15 -un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de aterosclerosis,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide,
- 20 -un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis, seleccionándose el inhibidor de HMG-Co-A-reductasa de entre atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- 25 -un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de aterosclerosis, seleccionándose el inhibidor de HMG-Co-A-reductasa de entre atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- 30 -un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide, seleccionándose el inhibidor de HMG-Co-A-reductasa de entre atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con anticuerpos beta amiloides para la prevención y/o el tratamiento de alteración cognitiva leve, siendo el anticuerpo beta-amiloide Acl-24,
- 35 -un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con anticuerpos beta amiloides para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, siendo el anticuerpo beta-amiloide Acl-24,
- 40 -un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con anticuerpos beta amiloides para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en el síndrome de Down, siendo el anticuerpo beta-amiloide Acl-24,
- un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con inhibidores de beta-secretasa, para la prevención y/o el tratamiento de alteración cognitiva leve, seleccionándose el inhibidor de beta-secretasa de entre WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,
- 45 -un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con inhibidores de beta-secretasa, para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, seleccionándose el inhibidor de beta-secretasa de entre WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,
- 50 -un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con inhibidores de beta-secretasa, para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en el síndrome de Down, seleccionándose el inhibidor de beta-

secretasa de entre WY-25105, GW-840736X y CTS21166,

5 -un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa, para la prevención y/o el tratamiento de alteración cognitiva leve, seleccionándose el inhibidor de gamma-secretasa de entre LY-450139, LY-411575 y AN-37124,

-un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa, para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, seleccionándose el inhibidor de gamma-secretasa de entre LY-450139, LY-411575 y AN-37124,

10 -un inhibidor de QC, preferentemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-18, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa, para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en el síndrome de Down, seleccionándose el inhibidor de gamma-secretasa de entre LY-450139, LY4 y AN-37124.

15 Dicha politerapia es útil, en particular, para AD, FAD, FDD y neurodegeneración en el síndrome de Down, así como en aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis y pancreatitis.

Dichas politerapias pueden dar como resultado un mejor efecto terapéutico (menos proliferación, así como menos inflamación, un estímulo para la proliferación) que el que tendría lugar con cualquier agente solo.

Con respecto a la combinación específica de inhibidores de QC y otros compuestos, consúltese, en particular, el documento WO 2004/098625 a este respecto, que se incorpora al presente documento por referencia.

## 20 **Composiciones farmacéuticas**

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, al menos un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los agentes mencionados anteriormente puede usarse como el ingrediente activo o los ingredientes activos. El ingrediente activo o los ingredientes activos están en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según técnicas de composición farmacéuticas convencionales, vehículo que puede tomar una amplia diversidad de formas en función de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, por vía oral o parenteral tal como intramuscular. Al preparar las composiciones en una forma de dosificación de uso oral, se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. De este modo, para preparaciones líquidas de uso oral, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, saborizantes, conservantes, colorantes y similares; para preparaciones sólidas de uso oral tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidad de dosificación de uso oral más ventajosa, en cuyo caso se usan obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o entéricamente mediante técnicas estándar. Para productos de administración parenteral, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como favorecer la solubilidad o para su conservación.

Se pueden preparar también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden usar vehículos líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharilla y similares, una cantidad del o de los ingredientes activos necesaria para administrar una dosis eficaz tal como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharilla y similares, de aproximadamente 0,03 mg a 100 mg/kg (preferentemente de 0,1 - 30 mg/kg) y pueden administrarse a una dosis de aproximadamente 0,1 - 300 mg/kg por día (preferentemente 1 - 50 mg/kg por día) de cada ingrediente activo o combinación de los mismos. Las dosis, no obstante, pueden variar en función de los requerimientos de los pacientes, la gravedad de la afección que se va a tratar y el compuesto que se está usando. Puede usarse bien una administración diaria o una dosificación posperiódica.

Preferentemente estas composiciones están en formas de dosificación unitarias como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones estériles de uso parenteral, aerosol dosificado o pulverizaciones líquidas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. De forma alternativa, la composición puede presentarse en forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes, por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección por vía intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua,

para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo está disperso uniformemente a lo largo de la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación con igual eficacia tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. La composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg de cada ingrediente activo o combinaciones del mismo de la presente invención.

Los comprimidos o las píldoras de las composiciones de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender un componente de dosificación interior y uno de dosificación exterior, estando este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interior pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Puede usarse una diversidad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Estas formas líquidas en las que las composiciones de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg, preferentemente entre 5 y 50 mg, de cada compuesto y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluidos, pero sin limitación, aglutinantes, agentes suspensores, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, pigmentos y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación controlada y liberación mantenida), gránulos y polvos y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

De forma ventajosa, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces diariamente. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos de administración intranasal adecuados, o mediante parches para la piel transdérmicos bien conocidos por los expertos en esa técnica. Para la administración en forma de sistemas de administración transdérmica, la administración de la dosis será, por lo tanto, continua mejor que intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, de uso oral tal como etanol, glicerina, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión aromatizados convenientemente tales como gomas naturales o sintéticas, por ejemplo tragacanto, goma arábiga, metilcelulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados se usan cuando se desea una administración intravenosa.

Los compuestos o combinaciones de la presente invención se pueden administrar también en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos o combinaciones de la presente invención también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos de la presente invención se pueden acoplar también con polímeros solubles como vehículos de fármacos objetivo. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr

la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

5 Los compuestos o combinaciones de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y según los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera un tratamiento de los trastornos indicados.

10 La dosificación diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo de 0,01 a 1,000 mg por mamífero por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos de cada ingrediente activo o combinaciones para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra ordinariamente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día. Preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos o las composiciones pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día.

15 Las dosificaciones óptimas que se van a administrar pueden determinarse fácilmente por parte de los expertos en la técnica y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance de la afección patológica. Además, factores asociados con el paciente particular que se va a tratar, que incluyen la edad, el peso, la dieta del paciente y el tiempo de administración, tendrán como consecuencia la necesidad de ajustar las dosificaciones.

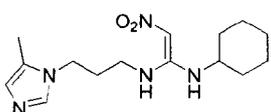
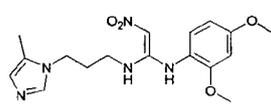
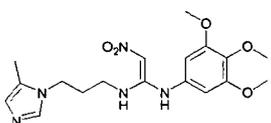
20 En otro aspecto, la invención también proporciona un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), opcionalmente en combinación con al menos uno de los agentes mencionados anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones están preferentemente en una forma de dosificación unitaria en una cantidad apropiada para la dosificación diaria relevante.

25 Dosificaciones adecuadas, que incluyen especialmente dosificaciones unitarias, de los compuestos de la presente invención incluyen las dosificaciones conocidas que incluyen dosis unitarias de estos compuestos tal como se describen o tal como se refieren en textos de referencia tales como las farmacopeas británica y de los Estados Unidos (British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press) (véase, por ejemplo, la edición 31<sup>a</sup>, página 341 y páginas citadas en la misma) o las publicaciones mencionadas anteriormente.

30

### Ejemplos

Ej.	Denominación	Estructura	PM	Det [M+H] <sup>+</sup>	K <sub>i</sub> [μM]	CI <sub>50</sub> [μM]
1	N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)ciclohexanamina		307,39	308,2	0,08	0,34
2	N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)-2,4-dimetoxibencenamina		361,40	362,2	0,055	0,53
3	N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-3,4,5-trimetoxibencenamina		391,42	392,3	0,096	0,62

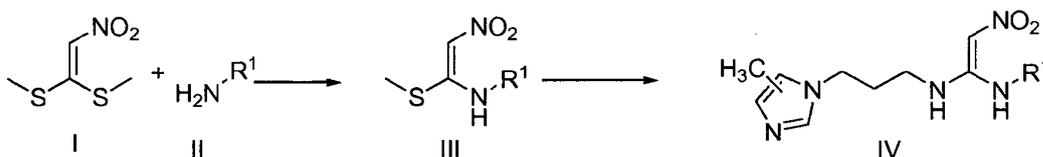
(continuación)

Ej.	Denominación	Estructura	PM	Det [M+H] <sup>+</sup>	K <sub>i</sub> [μM]	Cl <sub>50</sub> [μM]
4	N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-3,4-dimetoxibencenamina		361,39	362,1	0,076	0,73
5	N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina		359,37	360,2	0,067	0,46
6	N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)-bencenamina		369,34	370,2	0,034	0,43
7	N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-clorobencenamina		335,78	336,1	0,051	0,32
8	N-(1-(4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butilamino)-2-nitrovinil)ciclohexanamina		321,41	322,4	0,011	0,58
9	N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina		345,35	346,1	0,067	0,34
10	N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)naftalen-1-amina		351,40	352,4	0,041	0,23
11	N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-clorobencenamina		335,80	336,1		8,60

(continuación)

Ej.	Denominación	Estructura	PM	Det [M+H] <sup>+</sup>	K <sub>i</sub> [μM]	Cl <sub>50</sub> [μM]
12	N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)bencenammina		369,34	370,3		
13	N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,3-dihidrobencodioxin-6-amina		359,38	360,4		8,79
14	N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)-3,4-dimetoxibencenammina		361,39	362,2		8,73
15	N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)-3,4,5-trimetoxibencenammina		391,42	392,3		9,68
16	N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,4-dimetoxibencenammina		361,39	362,2		9,45
17	N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)-benzodioxol-5-amina		345,35	346,2		10,4
18	N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)-naftalen-1-amina		351,40	352,0		7,46

**Síntesis de los ejemplos****Descripción de síntesis general**

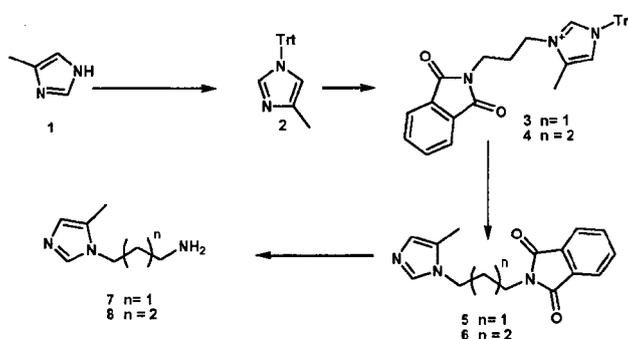


Esquema 1: Síntesis general

5 Se disolvieron 1,1-bis(metil)nitroeteno (I) (4,2 mmol, 1,0 eq.) y la amina (II) correspondiente en 20 ml de etanol seco y se agitó a reflujo durante 24 h. Después de ello se añadieron las imidazo-alquil-aminas (7, 8, 12) (4,2 mmol, 1,0 eq.) correspondientes y la mezcla se agitó a reflujo durante 24 h. El disolvente se retiró y el producto bruto remanente se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, usando un gradiente de cloroformo/metanol para la elución.

### Descripción de la síntesis detallada

#### Síntesis de 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (5) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butan-1-amina (8)



10

#### Esquema 1: Síntesis de 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (7)

##### 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (7)

##### 4-metil-1-tritil-1H-imidazol (2)

15 Se disolvió 4-metil-1H-imidazol (1) (36,53 mmol, 1 eq.) en 120 ml de dimetilformamida, se añadieron trietilamina (73,06 mmol, 2 eq.) y clorotriifenilmetano (40,1 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó durante 3,5 h. El precipitado se retiró por filtración y se lavó mediante dimetilformamida enfriada con hielo (2 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml). Después de retirar el disolvente, el producto remanente se secó sobre P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>.

Rendimiento: 10,65 g (98,2 %). El producto se usó sin purificación adicional.

##### Bromuro de 1-tritil-3-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-1,4-dimetil-1H-imidazol-3-ilo (3)

20 Se suspendió 4-metil-1-tritil-1H-imidazol (es decir, 32,85 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió 2-(3-bromopropil)isoindolina-1,3-diona (32,85 mmol, 1 eq.). La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche. El disolvente orgánico se eliminó mediante presión reducida dando como resultado 20,1 g de. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de CHCl<sub>3</sub>/MeOH.

Rendimiento: 10,65 g (63,44 %).

##### 2-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)isoindolina-1,3-diona (5)

Se disolvió bromuro de 1-tritil-3-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-1,4-dimetil-1H-imidazol-3-ilo (es decir, 7,86 mmol) en una solución agitada que contenía metanol (20 ml) y ácido trifluoroacético (4 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche. Después de ello, el disolvente se retiró mediante presión reducida y el aceite remanente se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de CHCl<sub>3</sub>/MeOH.

30 Rendimiento: 2,05 g (97,0 %).

##### 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (7)

Se disolvieron 2-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)isoindolina-1,3-diona (es decir, 8,92 mmol, 1 eq.) y monohidrato de hidrazina (17,84 mmol, 2 eq.) en EtOH seco (50 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche, después la

mezcla se concentró a un volumen de 25 ml. Después de ello se añadió ácido clorhídrico (conc., 55 ml) y la mezcla se calentó hasta 50 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. El precipitado formado se retiró por filtración. El filtrado se enfrió a 0 °C y se añadió NaOH sólido hasta que se alcanzó un valor del pH final de 10-12. La solución acuosa se extrajo por medio de CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se retiró. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de CHCl<sub>3</sub>/MeOH.

Rendimiento: 0,74 g (60 %), aceite viscoso.

Rendimiento a lo largo de todas las etapas: 36,3 %

10 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 499,78 MHz): δ 1,79-1,847 (m, 2H); 2,179 (s, 3H); 2,694-2,721 (m, 2H); 3,891-3,920 (m, 2H); 6,731 (s, H); 7,240 (s, disolv.); 7,380 (s, H); IE-EM m/z: 140,3 (M+H)<sup>+</sup>, 279,4 (2M+H)<sup>+</sup>; HPLC (λ = 214 nm) tr: tiempo muerto (100 %)

*4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butil-1-amina (8)*

**Bromuro de 1-tritil-3-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)butil]-1,4-dimetil-1H-imidazol-3-io (4)**

15 Se suspendió 4-metil-1-tritil-1H-imidazol (2) (6,32 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió 2-(4-bromobutil)isoindolina-1,3-diona (6,32 mmol, 1 eq.). La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche. El disolvente orgánico se eliminó mediante presión reducida dando como resultado 4 g de. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de CHCl<sub>3</sub>/MeOH.

Rendimiento: 2,46 g (74,14 %).

**2-(4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butil)isoindolina-1,3-diona (6)**

20 Se disolvió bromuro de 1-tritil-3-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)butil]-1,4-dimetil-1H-imidazol-3-io (4) (4,68 mmol, 1 eq.) en una solución agitada que contenía metanol (20 ml) y ácido trifluoroacético (4 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche. Después, el disolvente orgánico se retiró mediante presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de CHCl<sub>3</sub>/MeOH.

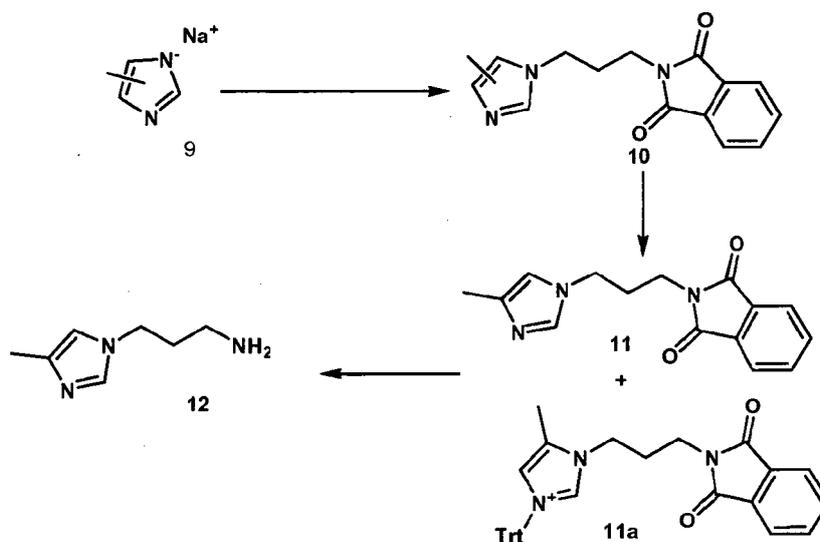
Rendimiento: 1,35 g (100 %).

25 **4-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)butil-1-amina (8)**

30 Se disolvieron 2-(4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butil)isoindolina-1,3-diona (4,77 mmol, 1 eq.) y monohidrato de hidrazina (9,57 mmol, 2 eq.) en 30 ml de EtOH seco. La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche. La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche, después la mezcla se concentró a un volumen de 25 ml. Después de ello, se añadió ácido clorhídrico (conc., 55 ml) y la mezcla se calentó hasta 50 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. El precipitado formado se retiró por filtración. El filtrado se enfrió a 0 °C y se añadió NaOH sólido hasta que se alcanzó un valor de pH final de 10-12. La solución acuosa se extrajo por medio de CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se retiró. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de CHCl<sub>3</sub>/MeOH.

Rendimiento: 0,34 g (46,5 %).

35 Rendimiento a lo largo de todas las etapas: 33,88 %



Esquema 2: Síntesis de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (12)

3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (12)

2-(3-(4/5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)isoindolina-1,3-diona (10)

- 5 Se disolvieron 4-metil-1H-imidazol (36,53 mmol, 1 eq.) e hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 36,53 mmol, 1,0 eq.) en 80 ml de dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que cesó la formación de gas hidrógeno. Se añadió 2-(3-bromopropil)isoindolina-1,3-diona (34,70 mmol, 0,95 eq.) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. El disolvente se retiró y el residuo remanente se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de CHCl<sub>3</sub>/MeOH.

- 10 Rendimiento: 6,1 g (62,0 %) de una mezcla de 2-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)isoindolina-1,3-diona y 2-(3-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)propil)isoindolina-1,3-diona

2-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)isoindolina-1,3-diona (11)

- 15 Se disolvieron una mezcla que consistía en 2-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)isoindolina-1,3-diona y 2-(3-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)propil)isoindolina-1,3-diona (22,65 mmol, 1 eq.) y cloruro de tritilo (13,6 mmol, 0,6 eq.) en 40 ml de diclorometano y se mantuvo a una temperatura de 0 °C durante 10 min y 1,5 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró y presión el residuo remanente se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de CHCl<sub>3</sub>/MeOH.

Rendimiento: 0,92 g (15,1 %)

3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (12)

- 20 Se disolvieron 2-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)isoindolina-1,3-diona (3,42 mmol, 1 eq.) y monohidrato de hidrazina (6,84 mmol, 2 eq.) en 20 ml de etanol y la mezcla se agitó durante 12 h a reflujo. La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche, después la mezcla se concentró a un volumen de 25 ml. Después de ello, se añadió ácido clorhídrico (conc., 55 ml) y la mezcla se calentó hasta 50 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. El precipitado formado se retiró por filtración. El filtrado se enfrió a 0 °C y se añadió NaOH sólido hasta que se alcanzó un valor del pH final de 10-12. La solución acuosa se extrajo por medio de CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se retiró. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de CHCl<sub>3</sub>/MeOH que contenía amoníaco acuoso (al 2 % v/v).

Rendimiento: 0,31 g (65,1 %).

### 30 Procedimiento de HPLC semipreparativa

- El sistema consistía en el dispositivo Merck-Hitachi (modelo LaChrom) equipado con una columna de SP250/21 Luna® 100-7 C18 semipreparativa (Phenomenex. longitud: 250 mm, diámetro: 21 mm) Los compuestos se purificaron usando un gradiente a un caudal de 6 ml/min; en el que el eluyente (A) era acetonitrilo, el eluyente (B) era agua, conteniendo ambos el 0,1 % (v/v) de ácido trifluoroacético, aplicando el gradiente siguiente: 0 min - 40 min, 40 -95 % (A)

35

**Síntesis de ejemplos****Ejemplo 1: N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-ciclohexanamina**

El compuesto se sintetizó partiendo de ciclohexanamina (0,34 g, 3,4 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,55 g, 4,0 mmol) tal como se ha descrito anteriormente. Después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida se realizó una purificación adicional usando HPLC semipreparativa.

Rendimiento: 0,059 g (5,6 %). pf: 43,0-45,0 °C; RMN de <sup>1</sup>H: (CD<sub>3</sub>DO) δ 1,16-1,57 (m ancho; 5H); 1,66-2,01 (m ancho, 5H); 2,03 (s, H); 2,16-2,26 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 3,29-3,31 (m, H); 3,36-3,37 (m, H); 3,51-3,54 (m, H); 3,59-3,64 (m, H); 3,65-3,72 (m, H); 4,24-4,32 (m, 2H); 7,31 (s, H); 8,86-8,87 (m, H). EM m/z 308,2 (M+H)<sup>+</sup>. IE-FTICR-EM: m/z 308,20782 ([M+H]<sup>+</sup>). Calc. para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub> + 308,20810). HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr: 16,86 min (100 %).

**Ejemplo 2: N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,4-dimetoxibencenamina**

El compuesto se sintetizó partiendo de 2,4-dimetoxibencenamina (0,23 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,55 g, 4,0 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,36 g (66,6 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 2,11-2,16 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 3,36-3,40 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,04-4,08 (m, 2H); 6,57-6,60 (m, H); 6,67-6,70 (m, 2H); 7,10-7,12 (m, H); 7,57 (s, H); 7,88 (s, H). EM m/z 362,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (λ = 214 nm, [B]): tr: 7,53 + 7,90 min (99,7 %).

**Ejemplo 3: N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-3,4,5-trimetoxibencenamina**

El compuesto se sintetizó partiendo de 3,4,5-trimetoxibencenamina (0,27 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,55 g, 4,0 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,48 g (82,0 %); EM m/z 392,3 (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 2,13-2,16 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 3,36-3,40 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,84 (s, 6H); 4,06-4,10 (m, 2H); 6,46 (s ancho, H); 6,58 (s, 2H); 6,70 (s, H); 7,59 (s, H); 7,89 (s, H). HPLC (λ = 214 nm, [B]): tr: 7,15 min (100 %).

**Ejemplo 4: N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-3,4-dimetoxibencenamina**

El compuesto se sintetizó partiendo de 3,4-dimetoxibencenamina (0,23 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,55 g, 4,0 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,38 g (70,0 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 2,13-2,16 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 3,36-3,40 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,06-4,09 (m, 2H); 6,41 (s ancho, H); 6,70 (s, H); 6,80-6,82 (m, H); 6,85-6,86 (m, H); 7,00-7,02 (m, H); 7,58 (s, H); 7,88 (s, H). EM m/z 362,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (λ = 214 nm, [B]): tr: 6,39 + 6,55 min (99,4 %).

**Ejemplo 5: N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina**

El compuesto se sintetizó partiendo de 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina (0,23 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,55 g, 4,0 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,31 g (57,5 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 2,10-2,14 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 3,30-3,31 (m, 2H); 4,03-4,07 (m, 2H); 4,24 (s, 4H); 6,37 (s ancho, H); 6,68-6,70 (m, 2H); 6,73-6,74 (m, H); 7,56 (s, H); 7,87 (s, H). EM m/z 360,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr: 8,43 min (100 %).

**Ejemplo 6: N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)bencenamina**

El compuesto se sintetizó partiendo de 4-(trifluorometil)bencenamina (0,24 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,55 g, 4,0 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,007 g (1,3 %). RMN de <sup>1</sup>H: (CD<sub>3</sub>OD): δ 2,26-2,28 (m, 2H); 2,39 (s, 3H); 3,52-3,54 (m, 2H); 4,28-4,32 (m, 2H); 7,32 (s ancho, H); 7,42, 7,46 (d, 2H); 7,75, 7,77 (d, 2H), 8,88 (s, 1H). EM m/z 370,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (λ = 214 nm, [B]): tr: 9,35 min (95,3 %).

**Ejemplo 7: N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-clorobencenamina**

El compuesto se sintetizó partiendo de 4-clorobencenamina (0,19 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,55 g, 4,0 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,31 g (61,5 %). RMN de <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,95-1,99 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 3,25-3,28 (m, 2H); 3,89-3,93 (m, 2H); 6,13 (s ancho, H); 6,59 (s, H); 7,24-7,25 (m, 2H); 7,45-7,48 (m, 3H). EM m/z 370,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr: 9,89 min (100 %).

**Ejemplo 8: N-(1-(4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butilamino)-2-nitrovinil)ciclohexanamina**

El compuesto se sintetizó partiendo de ciclohexanamina (0,15 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina

(0,23 g, 1,5 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,08 g (20,0 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  1,28-1,47 (m ancho, 6H); 1,59-1,65 (m ancho, 2H); 1,75-1,90 (m ancho, 4H); 1,91-1,95 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 3,27-3,31 (m, 2H); 3,96-4,00 (m, 2H); 6,68 (s, H); 6,73 (s, H); 7,55 (s, H); 7,88 (s, H). EM m/z 322,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). HPLC (214 nm, gradiente [C]): tr: 7,79 + 8,01 min (100 %).

5 **Ejemplo 9: N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)benzo[b][1,3]dioxin-5-amina**

El compuesto se sintetizó partiendo de benzo[b][1,3]dioxin-5-amina (0,20 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,23 g, 1,5 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

10 Rendimiento: 0,190 g (36,0 %). HPLC (214 nm, gradiente [C]): tr: 7,65 min (97,8 %), RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  2,10-2,14 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 3,33-3,37 (m, 2H); 4,04-4,07 (m, 2H); 6,00 (s, 2H); 6,37 (s ancho, H); 6,69-6,70 (m, 2H); 6,71-6,72 (m, H); 6,75-6,76 (m, H); 6,85-6,87 (m, H); 7,57 (s, H), EM m/z 346,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). HPLC (214 nm, [C]): tr: 7,65 min (97,8 %).

**Ejemplo 10: N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)naftalen-1-amina**

El compuesto se sintetizó partiendo de naftalen-1-amina (0,21 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,23 g, 1,5 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

15 Rendimiento: 0,095 g (17,9 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  2,14-2,17 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 3,43-3,47 (m, 2H); 4,03-4,09 (m, 2H); 6,69 (s, H); 7,44-7,46 (m, H); 7,53-7,60 (m ancho, 5H); 7,85-7,88 (m, H); 7,95-7,98 (m, H). EM m/z 352,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). HPLC (214 nm, gradiente [C]): tr: 10,61 min (99,3 %).

**Ejemplo 11: N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-clorobenzenamina**

20 El compuesto se sintetizó partiendo de 4-clorobenzenamina (0,115 g, 0,9 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,125 g, 0,9 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,085 g (28,1 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,15-2,19 (m, 5H); 3,33-3,36 (m, 2H); 4,06-4,10 (m, 2H); 6,86 (s, H); 7,22-7,26 (m, 2H); 7,44-7,48 (m, 2H); 7,56 (s, H). EM m/z 336,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). HPLC (214 nm, [C]): tr: 8,52 min (90,5 %).

**Ejemplo 12: N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benzenamina**

25 El compuesto se sintetizó partiendo de 4-trifluorometilbenzenamina (0,145 g, 0,9 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,125 g, 0,9 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,0016 g (0,5 %). EM m/z 370,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). HPLC (214 nm, [C]): tr: 9,70 min (100 %).

**Ejemplo 13: N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina**

30 El compuesto se sintetizó partiendo de 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina (0,136 g, 0,9 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,125 g, 0,9 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,077 g (23,8 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,14-2,17 (m, 5H); 3,32-3,35 (m, 2H); 4,05-4,09 (m, 2H); 4,26 (s, 4H); 6,68-6,72 (m, H); 6,74-6,76 (m, H); 6,85 (s, H); 6,88-6,91 (m, H); 7,74 (s, H). EM m/z 360,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). HPLC (214 nm, [C]): tr: 7,15 min (96,9 %).

**Ejemplo 14: N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-3,4-dimetoxibenzenamina**

35 El compuesto se sintetizó partiendo de 3,4-dimetoxibenzenamina (0,138 g, 0,9 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,125 g, 0,9 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,067 g (20,6 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,13-2,18 (m, 5H); 3,31-3,36 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,06-4,10 (m, 2H); 6,79-6,82 (m, H); 6,84-6,87 (m, 2H); 6,99-7,02 (m, H); 7,54 (s, H). EM m/z 362,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). HPLC (214 nm, [C]): tr: 6,87 min (100 %).

40 **Ejemplo 15: N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-3,4,5-trimetoxibenzenamina**

El compuesto se sintetizó partiendo de 3,4,5-trimetoxibenzenamina (0,352 g, 0,9 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,125 g, 0,9 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

45 Rendimiento: 0,070 g (19,9 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,14-2,18 (m, 5H); 3,32-3,37 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,84 (s, 6H); 4,06-4,10 (m, 2H); 6,58 (s, 2H); 6,87 (s, H); 7,54 (s, H). EM m/z 392,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). HPLC (214 nm, [C]): tr: 7,35 min (98,3 %).

**Ejemplo 16: N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,4-dimetoxibenzenamina**

El compuesto se sintetizó partiendo de 2,4-dimetoxibencenamina (0,138 g, 0,9 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,125 g, 0,9 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,040 g (12,3 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,14-2,17 (m, 5H); 3,33-3,36 (m, 2H); 3,83 (s, 6H); 4,05-4,10 (m, 2H); 6,56-6,60 (m, H); 6,66-6,68 (m, H); 6,85 (s, H); 7,09-7,11 (m, H); 7,53 (s, H). EM m/z 362,2 (M+H) $^+$ . HPLC (214 nm, [C]): tr: 7,60 min (98,9 %).

#### **Ejemplo 17: N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)benzo[b][1,3]dioxol-5-amina**

El compuesto se sintetizó partiendo de benzo[b][1,3]dioxin-5-amina (0,123 g, 0,9 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,125 g, 0,9 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,065 g (20,9 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,14-2,18 (m, 5H); 3,33-3,36 (m, 2H); 4,06-4,09 (m, 2H); 6,02 (s, 2H); 6,70-6,73 (m, H); 6,75-6,76 (m, H); 6,86 (s, H); 6,89 (s, H); 7,54 (s, H). EM m/z 346,2 (M+H) $^+$ . HPLC (214 nm, [C]): tr: 7,15 min (100 %).

#### **Ejemplo 18: N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)naftalen-1-amina**

El compuesto se sintetizó partiendo de naftalen-1-amina (0,129 g, 0,9 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,125 g, 0,9 mmol) tal como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,015 g (3,8 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,14-2,19 (m, 5H); 3,33-3,36 (m, 2H); 4,05-4,12 (m, 2H); 6,87 (s, H); 7,44-7,49 (m, H); 7,55-7,64 (m ancho, 6H); 7,87 (s, H). EM m/z 352,0 (M+H) $^+$ . HPLC (214 nm, [C]): tr: 10,51 min (100 %).

#### **Procedimientos analíticos**

El sistema de HPLC analítico consiste en un dispositivo Merck-Hitachi (modelo LaChrom®) que usa una columna analítica Li-Chrospher® 100 RP 18 (5 mm) (longitud: 125 mm, diámetro: 4 mm) y un detector de haz de diodos (DAD) con  $\lambda = 214$  nm como longitud de onda comunicada en el informe. Los compuestos se analizaron usando un gradiente a un caudal de 1 ml/min; en el que el eluyente (A) era acetonitrilo, el eluyente (B) era agua, conteniendo ambos el 0,1 % (v/v) de ácido trifluoroacético aplicando el gradiente siguiente: Procedimiento [A] 0 min - 5 min  $\rightarrow$  5 % de (A), 5 min - 17 min  $\rightarrow$  5 - 15 % de (A), 15 min - 27 min  $\rightarrow$  15 - 95 % de (A) 27 min - 30 min  $\rightarrow$  95 % de (A), Procedimiento [B]: 0 min - 15 min  $\rightarrow$  5 - 50 % de (A), 15 min - 20 min  $\rightarrow$  50 - 95 % de (A), 20 min - 23 min  $\rightarrow$  95 % de (A), Procedimiento [C]: 0 min - 20 min  $\rightarrow$  5 - 60 % de (A), 20 min - 25 min  $\rightarrow$  60 - 95 % de (A), 25 min - 30 min  $\rightarrow$  95 % de (A). Las purezas de todos los compuestos comunicados en el informe se determinaron mediante el porcentaje del área del pico a 214 nm.

Los espectros de IE-masas se obtuvieron con un espectrómetro SCIEX API 365 (Perkin Elmer) usando un modo de ionización positiva.

Los espectros de IE-masas de ion positivo de alta resolución se obtuvieron a partir de un espectrómetro de masas de resonancia ciclotrónica de iones transformada de Fourier Bruker Apex III 70e (Bruker Daltonics, Billerica, Estados Unidos) equipado con una célula Infinity™, un imán superconductor de 7,0 teslas (Bruker, Karlsruhe, Alemania), una guía de iones de hexapolo de solo FI y una fuente de iones de electropulverización externa (API Apollo, tensiones: placa final, -3,700 V; capilar, -4,400V; salida del capilar, 100 V; despumadera 1,15 V; despumadera 2,6 V). Se usó nitrógeno como gas secante a 150 °C. Las soluciones de muestra se introdujeron en continuo mediante una bomba de jeringa a un caudal de 120  $\mu\text{l h}^{-1}$ . Todos los datos se recogieron con puntos de datos de 256 k y se completaron a cero a 1024 k mediante un promedio de 32 análisis.

Los puntos de fusión se detectaron usando un dispositivo de punto de fusión de Kofler. No están corregidos. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) se registraron en un BRUKER AC 500. El disolvente era DMSO- $\text{D}_6$ , a menos que se haya indicado lo contrario. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) hacia abajo a partir de tetrametilsilano. Los patrones de desdoblamiento se han diseñado como sigue: s (singlete), d (doblete), dd (doblete de dobletes), t (triplete), m (multiplete) y ancho (señal ancha).

#### **Rastreo de la actividad**

##### **Ensayos fluorométricos**

Todas las mediciones se realizaron con un lector BioAssay Reader HTS-7000Plus para microplacas (Perkin Elmer) a 30 °C. La actividad QC se evaluó fluorométricamente usando H-Gln- $\beta$ NA. Las muestras consistían en sustrato fluorogénico 0,2 mM, 0,25 U de piroglutamil aminopeptidasa (Unizyme, Hørsholm, Dinamarca) en Tris 0,2 M/HCl, pH 8,0 que contenía EDTA 20 mM y una parte alícuota diluida apropiadamente de QC en un volumen final de 250  $\mu\text{l}$ . Las longitudes de onda de excitación/emisión fueron de 320/410 nm. Las reacciones del ensayo se iniciaron con la adición de glutaminil ciclasa. La actividad de QC se determinó a partir de una curva estándar de  $\beta$ -naftilamina en condiciones de ensayo. Una unidad se define como la cantidad de QC que cataliza la formación de 1  $\mu\text{mol}$  de pGlu-bNA a partir de H-Gln- $\beta$ NA por minuto en las condiciones descritas.

En un segundo ensayo de fluorimetría, la actividad de QC se determinó usando H-Gln-AMC como sustrato. Las reacciones se llevaron a cabo a 30 °C usando el lector NOVOSTar para microplacas (BMG labtechnologies). Las muestras consistían en concentraciones variadas del sustrato fluorogénico, 0,1 U de piroglutamil aminopeptidasa (Quiagen) en Tris 0,05 M/HCl, pH 8,0 que contenía EDTA 5 mM y una parte alícuota diluida apropiadamente de QC en un volumen final de 250 µl. Las longitudes de onda de excitación/emisión fueron de 380/460 nm. Las reacciones del ensayo se iniciaron con la adición de glutaminil ciclasa. La actividad de QC se determinó a partir de una curva estándar de 7-amino-4-metilcumarina en condiciones de ensayo. Los datos cinéticos se evaluaron usando el programa informático GraFit.

#### Ensayo espectrofotométrico de QC

Este ensayo nuevo se usó para determinar los parámetros cinéticos de la mayor parte de los sustratos QC. La actividad de QC se analizó espectrofotométricamente usando un procedimiento en continuo que se derivó adaptando un ensayo discontinuo previo (Bateman, R. C. J. 1989 J Neurosci Methods 30, 23-28) usando glutamato deshidrogenasa como enzima auxiliar. Las muestras consistían en los sustratos de QC respectivos, NADH 0,3 mM, ácido  $\alpha$ -cetoglutarico 14 mM y 30 U/ml de glutamato deshidrogenasa en un volumen final de 250 µl. Las reacciones se iniciaron con la adición de QC y se realizó un seguimiento mediante la supervisión de la disminución de la absorbancia a 340 nm durante 8-15 min.

Se evaluaron las velocidades iniciales y se determinó la actividad enzimática a partir de una curva estándar de amoniaco en condiciones de ensayo. Todas las muestras se midieron a 30 °C, usando bien el lector de microplacas SPECTRAFluor Plus o el Sunrise (ambos TECAN). Los datos cinéticos se evaluaron usando el programa informático GraFit.

#### Ensayo inhibidor

Para el ensayo inhibidor, la composición de la muestra fue la misma que se ha descrito anteriormente, excepto en que se añadió el compuesto inhibidor teórico. Para un ensayo rápido de la inhibición de QC, las muestras contenían 4 mM del inhibidor respectivo y una concentración de sustrato de 1  $K_M$ . Para investigaciones detalladas de la inhibición y la determinación de valores de  $K_i$ , se investigó en primer lugar la influencia del inhibidor sobre las enzimas auxiliares. En todos los casos, no hubo ninguna influencia sobre cada una de las enzimas detectadas, permitiendo de este modo la determinación fiable de la inhibición de QC. La constante inhibidora se evaluó adaptando el conjunto de curvas de progreso a la ecuación general para inhibición competitiva usando el programa informático GraFit.

#### Procedimientos analíticos

El sistema de HPLC analítico consistió en un dispositivo Merck-Hitachi (modelo LaChrom®) que usa una columna analítica Li-Chrospher® 100 RP 18 (5 µm) (longitud: 125 mm, diámetro: 4 mm) y un detector de haz de diodos (DAD) con  $\lambda = 214$  nm como la longitud de onda comunicada en el informe. Los compuestos se analizaron usando un gradiente a un caudal de 1 ml/min; en el que el eluyente (A) era acetonitrilo, el eluyente (B) era agua, conteniendo ambos el 0,1 % (v/v) de ácido trifluoroacético aplicando el gradiente siguiente: Procedimiento [A] 0 min - 5 min → 5 % de (A), 5 min - 17 min → 5 - 15 % de (A), 15 min - 27 min - 15 → 95 % de (A) 27 min - 30 min → 95 % de (A). Procedimiento [B]: 0 min - 15 min → 5 - 50 % de (A), 15 min - 20 min → 50 - 95 % de (A), 20 min - 23 min → 95 % de (A). Procedimiento [C]: 0 min - 20 min → 5 - 60 % de (A), 20 min - 25 min → 60 - 95 % de (A), 25 min - 30 min → 95 % de (A). Las purezas de todos los compuestos comunicados en el informe se determinaron mediante el porcentaje del área del pico a 214 nm.

Los espectros de IE-masas se obtuvieron con un espectrómetro SCIEX API 365 (Perkin Elmer) usando un modo de ionización positiva.

Los espectros de IE-masas de ion positivo de alta resolución se obtuvieron a partir de un espectrómetro de masas de resonancia ciclotrónica de iones transformada de Fourier Bruker Apex III 70e (Bruker Daltonics, Billerica, Estados Unidos) equipado con una célula Infinity™, un imán superconductor de 7,0 teslas (Bruker, Karlsruhe, Alemania), una guía de iones de hexapolo de solo FI y una fuente de iones de electropulverización externa (API Apollo, tensiones: placa final, -3,700V; capilar, -4,400 V, salida del capilar, 100 V; despumadera 1,15 V; despumadera 2,6 V). Se usó nitrógeno como gas secante a 150 °C. Las soluciones de muestra se introdujeron continuamente mediante una bomba de jeringa a un caudal de 120 µl h<sup>-1</sup>. Todos los datos se recogieron con puntos de datos de 256 k y se completaron a cero a 1024 k mediante un promedio de 32 análisis.

Los puntos de fusión se detectaron usando un dispositivo de punto de fusión de Kofler. No están corregidos. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) se registraron en un BRUKER AC 500. El disolvente era DMSO-D<sub>6</sub>, a menos que se haya indicado lo contrario. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) hacia abajo a partir de tetrametilsilano. Los patrones de desdoblamiento se han diseñado como sigue: s (singlete), d (doblete), dd (doblete de dobletes), t (triplete), m (multiplete) y ancho (señal ancha).

#### Espectrometría de masas MALDI-TOF

Se llevó a cabo una espectrometría de masas con ionización/desorción láser asistida por matriz usando el sistema Hewlett-Packard G2025 LD-TOF con un analizador de tiempo de vuelo. El instrumento se equipó con un láser de nitrógeno a 337 nm, una fuente de aceleración de potencial (5 kV) y un tubo de vuelo de 1,0 m. La operación del detector fue en modo ion positivo y las señales se registraron y se filtraron usando un osciloscopio de almacenamiento digital LeCroy 9350M conectado a un ordenador personal. Las muestras (5 µl) se mezclaron con volúmenes iguales de la solución matriz. Para la solución matriz se usó DHAP/DAHC, preparada disolviendo 30 mg de 2',6'-dihidroxiacetofenona (Aldrich) y 44 mg de hidrogenocitrato de diamonio (Fluka) en 1 ml de acetonitrilo/TFA al 0,1 % en agua (1/1, v/v). Se transfirió un pequeño volumen (~ 1 µl) de la mezcla de analito de matriz a una punta de una sonda e inmediatamente se evaporó a una cámara de vacío (accesorio de preparación de muestra Hewlett-Packard G2024A) para asegurar una cristalización de la muestra rápida y homogénea.

Para el ensayo a largo plazo de la ciclación de Glu<sup>1</sup>, se incubaron péptidos derivados de Aβ en 100 µl de tampón de acetato de sodio 0,1 M, pH 5,2 o tampón de Bis-Tris 0,1 M, pH 6,5 a 30 °C. Los péptidos se aplicaron en concentraciones de [Aβ(3-11)a] 0,5 mM o [Aβ(3-21)a] 0,15 mM y se añaden 0,2 U de QC cada 24 horas. En el caso de Aβ(3-21)a, los ensayos contenían el 1 % de DMSO. En momentos diferentes, las muestras se retiraron del tubo de ensayo, los péptidos se extrajeron usando ZipTips (Millipore) según las recomendaciones del fabricante, se mezclaron con solución matriz (1:1 v/v) y subsiguientemente se registraron los espectros de masas. Los controles negativos no contenían ni QC ni enzima desactivada térmicamente. Para los estudios inhibidores, la composición de la muestra fue la misma que se ha descrito anteriormente, con la excepción de que se ha añadido compuesto inhibidor (5 mM o 2 mM de un compuesto de ensayo de la invención).

Los primeros inhibidores QC se divulgaron en los documentos WO 2004/098591 y WO 2005/075436. No existen otros inhibidores QC potentes conocidos en la técnica. Esto mismo tiene validez para combinaciones y composiciones para el tratamiento de enfermedades neuronales que comprenden inhibidores de QC. Los compuestos y combinaciones de la invención pueden tener la ventaja de que son, por ejemplo, más potentes, más selectivos, tienen menos efectos secundarios, tienen mejores propiedades de formulación y estabilidad, tienen mejores propiedades farmacocinéticas, están más biodisponibles, son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y son más eficaces en el cerebro de mamíferos, son más compatibles o eficaces en combinación con otros fármacos o se pueden sintetizar más fácilmente que otros compuestos de la técnica anterior.

A lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones que la siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que la palabra "comprende" y variaciones tales como "comprenden" y "que comprende" implican la inclusión de un número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas establecidos, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

La invención abarca todas las combinaciones de grupos y realizaciones de grupos preferentes y más preferentes mencionados anteriormente.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Probiodrug AG

<120> Inhibidores nuevos de glutaminil ciclasa

<130> PBD 00051/WO

<150> Documento US 60/912.537

<151> 18-4-2.007

<160> 20

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys  
1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile  
20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala  
35 40

<210> 2

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys  
1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile  
20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val  
35 40

<210> 3

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val  
1 5 10 15

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu  
20 25 30

Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala

ES 2 468 551 T3

35

40

<210> 4  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 4

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val  
 1 5 10 15

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu  
 20 25 30

Met Val Gly Gly Val Val  
 35

<210> 5  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (17)..(17)  
 <223> AMIDACIÓN

<400> 5

Gln Gly Pro Trp Leu Glu Glu Glu Glu Glu Ala Tyr Gly Trp Met Asp  
 1 5 10 15

Phe

<210> 6  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 6

Gln Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu  
 1 5 10

<210> 7  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> AMIDACIÓN

<400> 7

Gln His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly  
 1 5 10

ES 2 468 551 T3

<210> 8  
 <211> 97  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 8

Gln Pro Lys Val Pro Glu Trp Val Asn Thr Pro Ser Thr Cys Cys Leu  
 1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Glu Lys Val Leu Pro Arg Arg Leu Val Val Gly Tyr Arg  
 20 25 30

Lys Ala Leu Asn Cys His Leu Pro Ala Ile Ile Phe Val Thr Lys Arg  
 35 40 45

Asn Arg Glu Val Cys Thr Asn Pro Asn Asp Asp Trp Val Gln Glu Tyr  
 50 55 60

Ile Lys Asp Pro Asn Leu Pro Leu Leu Pro Thr Arg Asn Leu Ser Thr  
 65 70 75 80

Val Lys Ile Ile Thr Ala Lys Asn Gly Gln Pro Gln Leu Leu Asn Ser  
 85 90 95

Gln

<210> 9  
 <211> 76  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 9

Gln Pro Asp Ser Val Ser Ile Pro Ile Thr Cys Cys Phe Asn Val Ile  
 1 5 10 15

Asn Arg Lys Ile Pro Ile Gln Arg Leu Glu Ser Tyr Thr Arg Ile Thr  
 20 25 30

Asn Ile Gln Cys Pro Lys Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Lys Arg Gly  
 35 40 45

Lys Glu Val Cys Ala Asp Pro Lys Glu Arg Trp Val Arg Asp Ser Met  
 50 55 60

Lys His Leu Asp Gln Ile Phe Gln Asn Leu Lys Pro  
 65 70 75

<210> 10  
 <211> 76  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

ES 2 468 551 T3

<400> 10

Gln Pro Asp Ala Ile Asn Ala Pro Val Thr Cys Cys Tyr Asn Phe Thr  
1 5 10 15

Asn Arg Lys Ile Ser Val Gln Arg Leu Ala Ser Tyr Arg Arg Ile Thr  
20 25 30

Ser Ser Lys Cys Pro Lys Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Ile Val Ala  
35 40 45

Lys Glu Ile Cys Ala Asp Pro Lys Gln Lys Trp Val Gln Asp Ser Met  
50 55 60

Asp His Leu Asp Lys Gln Thr Gln Thr Pro Lys Thr  
65 70 75

<210> 11

<211> 68

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Gln Val Gly Thr Asn Lys Glu Leu Cys Cys Leu Val Tyr Thr Ser Trp  
1 5 10 15

Gln Ile Pro Gln Lys Phe Ile Val Asp Tyr Ser Glu Thr Ser Pro Gln  
20 25 30

Cys Pro Lys Pro Gly Val Ile Leu Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Ile  
35 40 45

Cys Ala Asp Pro Asn Lys Lys Trp Val Gln Lys Tyr Ile Ser Asp Leu  
50 55 60

Lys Leu Asn Ala  
65

<210> 12

<211> 373

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Gln His His Gly Val Thr Lys Cys Asn Ile Thr Cys Ser Lys Met Thr  
1 5 10 15

Ser Lys Ile Pro Val Ala Leu Leu Ile His Tyr Gln Gln Asn Gln Ala  
20 25 30

Ser Cys Gly Lys Arg Ala Ile Ile Leu Glu Thr Arg Gln His Arg Leu  
35 40 45

Phe Cys Ala Asp Pro Lys Glu Gln Trp Val Lys Asp Ala Met Gln His



ES 2 468 551 T3

Thr Tyr Gln Ser Leu Gln Gly Cys Pro Arg Lys Met Ala Gly Glu Met  
 340 345 350

Ala Glu Gly Leu Arg Tyr Ile Pro Arg Ser Cys Gly Ser Asn Ser Tyr  
 355 360 365

Val Leu Val Pro Val  
 370

<210> 13  
 <211> 76  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 13

Gln Pro Val Gly Ile Asn Thr Ser Thr Thr Cys Cys Tyr Arg Phe Ile  
 1 5 10 15

Asn Lys Lys Ile Pro Lys Gln Arg Leu Glu Ser Tyr Arg Arg Thr Thr  
 20 25 30

Ser Ser His Cys Pro Arg Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Lys Leu Asp  
 35 40 45

Lys Glu Ile Cys Ala Asp Pro Thr Gln Lys Trp Val Gln Asp Phe Met  
 50 55 60

Lys His Leu Asp Lys Lys Thr Gln Thr Pro Lys Leu  
 65 70 75

<210> 14  
 <211> 33  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 14

Gln Pro Leu Pro Asp Cys Cys Arg Gln Lys Thr Cys Ser Cys Arg Leu  
 1 5 10 15

Tyr Glu Leu Leu His Gly Ala Gly Asn His Ala Ala Gly Ile Leu Thr  
 20 25 30

Leu

<210> 15  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 15

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met  
 1 5 10

<210> 16  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 16

Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser  
 1 5 10 15

Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala  
 20 25 30

<210> 17  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 17

Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser  
 1 5 10 15

Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val  
 20 25 30

<210> 18  
 <211> 34  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 18

Glu Ala Ser Asn Cys Phe Ala Ile Arg His Phe Glu Asn Lys Phe Ala  
 1 5 10 15

Val Glu Thr Leu Ile Cys Ser Arg Thr Val Lys Lys Asn Ile Ile Glu  
 20 25 30

Glu Asn

<210> 19  
 <211> 34  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 19

ES 2 468 551 T3

Glu Ala Ser Asn Cys Phe Ala Ile Arg His Phe Glu Asn Lys Phe Ala  
1 5 10 15

Val Glu Thr Leu Ile Cys Phe Asn Leu Phe Leu Asn Ser Gln Glu Lys  
20 25 30

His Tyr

<210> 20  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

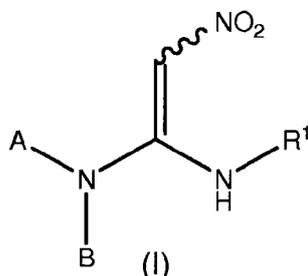
<220>  
<223> Péptido sintético

<400> 20

Gln Tyr Asn Ala Asp  
1 5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo, incluidos todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo:

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-12</sub>; alqueno C<sub>2-12</sub>, en el que el doble enlace no está adyacente al nitrógeno; carbociclilo C<sub>3-12</sub>; -alquil C<sub>1-6</sub>-carbociclilo C<sub>3-12</sub>; heterociclilo C<sub>3-12</sub>; -alquil C<sub>1-6</sub>-heterociclilo C<sub>3-12</sub>; arilo C<sub>6-12</sub>; heteroarilo C<sub>5-12</sub>; alquil C<sub>1-6</sub>-arilo C<sub>6-12</sub>; -alquil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo C<sub>5-12</sub>; -fenilo condensado a carbociclilo C<sub>3-12</sub> o -fenilo condensado a heterociclilo C<sub>3-12</sub>;

10 en los que cualquiera de los grupos carbociclilo C<sub>3-12</sub> y heterociclilo C<sub>3-12</sub> mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre metilo y oxo;

y en los que cualquiera de los grupos fenilo, arilo C<sub>6-12</sub> y heteroarilo C<sub>5-12</sub> mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -tioalquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,

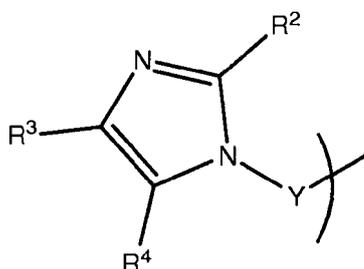
15 -SO<sub>2</sub>cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>3-6</sub>-oxi-, alquino C<sub>3-6</sub>-oxi-, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -SOalquilo C<sub>1-4</sub> y -SOcicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

o R<sup>1</sup> representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo C<sub>5-12</sub> monocíclico opcionalmente sustituido en el que cualquiera de los grupos fenilo y heteroarilo C<sub>5-12</sub> monocíclico mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

o R<sup>1</sup> representa fenilo sustituido con benciloxi- en el que cualquiera de los grupos fenilo o benciloxi puede estar opcionalmente sustituido en el anillo con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

y

25 A representa



en la que Y representa una cadena de alqueno C<sub>2-5</sub>, que puede estar opcionalmente sustituida con uno o dos grupos metilo o puede estar opcionalmente sustituido con dos sustituyentes alqueno en la misma posición en la que los sustituyentes alqueno están unidos uno a otro formando un grupo espiro-cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y

30 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente H o alquilo C<sub>1-2</sub>, siempre que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> no representen todos H;

y

B representa H o metilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-12</sub>; alqueno C<sub>2-12</sub>, en el que el doble

enlace no está adyacente al nitrógeno; carbociclilo C<sub>3-12</sub>; -alquil C<sub>1-6</sub>-carbociclilo C<sub>3-12</sub>; heterociclilo C<sub>3-12</sub>; -alquil C<sub>1-6</sub>-heterociclilo C<sub>3-12</sub>; arilo C<sub>6-12</sub>; heteroarilo C<sub>5-12</sub>; alquil C<sub>1-6</sub>-arilo C<sub>6-12</sub>; -alquil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo C<sub>5-12</sub>; -fenilo condensado a carbociclilo C<sub>3-12</sub> o -fenilo condensado a heterociclilo C<sub>3-12</sub>;

5 en los que cualquiera de los grupos carbociclilo C<sub>3-12</sub> y heterociclilo C<sub>3-12</sub> mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre metilo y oxo;

10 y en las que cualquiera de los grupos fenilo, arilo C<sub>6-12</sub> y heteroarilo C<sub>5-12</sub> mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -tioalquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -SO<sub>2</sub>cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenil C<sub>3-6</sub>-oxi-, alquinil C<sub>3-6</sub>-oxi-, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquil C<sub>1-6</sub>, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)N(alquil C<sub>1-4</sub>)(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub> y -C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>);

o R<sup>1</sup> representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo C<sub>5-12</sub> monocíclico opcionalmente sustituido en el que cualquiera de los grupos fenilo y heteroarilo C<sub>5-12</sub> monocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y alcoxi C<sub>1-4</sub>.

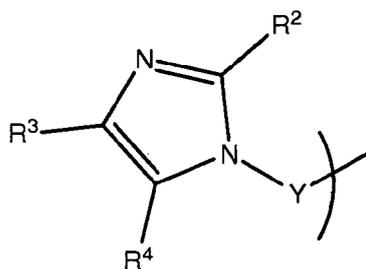
15 3. El compuesto según la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> representa arilo C<sub>6-12</sub> opcionalmente sustituido.

4. El compuesto según la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> representa arilo C<sub>6-12</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y halógeno.

5. El compuesto según la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> representa carbociclilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido.

20 6. El compuesto según la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido condensado a heterociclilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que A representa



en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e Y son según se definen en la reivindicación 1.

8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que

25 R<sup>2</sup> representa H,

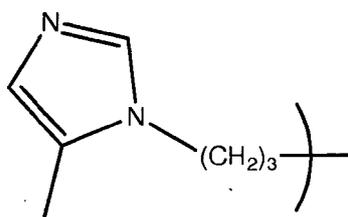
R<sup>3</sup> representa H y

R<sup>4</sup> representa metilo.

9. El compuesto según la reivindicación 7 o la reivindicación 8 en el que Y representa una cadena de alqueno C<sub>2-5</sub> no sustituida.

30 10. El compuesto según la reivindicación 9 en el que Y representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-.

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que A representa



12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que B representa H.

13. El compuesto según la reivindicación 1 tal como se ha definido en uno cualquiera de los ejemplos 1 a 18 seleccionado de entre:

- (1) N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)ciclohexanamina,
- (2) N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)-2,4-dimetoxibencenamina,
- 5 (3) N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-3,4,5-trimetoxibencenamina,
- (4) N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-3,4-dimetoxibencenamina,
- (5) N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina,
- (6) N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)bencenamina,
- (7) N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-clorobencenamina,
- 10 (8) N-(1-(4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butilamino)-2-nitrovinil)ciclohexanamina,
- (9) N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina,
- (10) N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)naftalen-1-amina,
- (8) N-(1-(4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butilamino)-2-nitrovinil)ciclohexanamina,
- (9) N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina,
- 15 (10) N-(1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)naftalen-1-amina,
- (11) N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-clorobencenamina,
- (12) N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)bencenamina,
- (13) N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina,
- (14) N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)-3,4-dimetoxibencenamina,
- 20 (15) N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)-3,4,5-tri-metoxibencenamina,
- (16) N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,4-dimetoxibencenamina,
- (17) N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)benzo[d]-[1,3]dioxol-5-amina,
- (18) N-(1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)-naftalen-1-amina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo de uno cualquiera de los mismos.

25 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para usar como un medicamento.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o vehículos terapéuticamente aceptables.

30 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, que comprende adicionalmente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en neuroprotectores, fármacos antiparkinsonianos, inhibidores de deposición de proteína amiloide, inhibidores de la síntesis de beta-amiloides, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, antipsicóticos y fármacos contra la esclerosis múltiple.

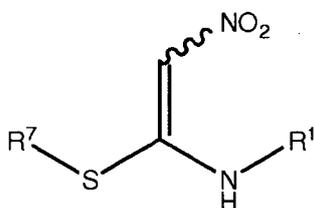
35 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 15 o 16, que comprende adicionalmente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores PEP, LICI, inhibidores de inhibidores de DP IV o enzimas similares a DP IV, inhibidores de acetilcolinesterasa (ACE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de gamma-secretasas, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNFalfa, antagonistas del receptor muscarínico M1, antagonistas del receptor de NMDA, inhibidores del receptor de sigma-1, antagonistas de histamina H3, agentes inmunomoduladores, agentes inmunodepresores o un agente seleccionado del grupo que consiste en antegrén (natalizumab), Neurelan (fampridina-SR), campat (alemtuzumab), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (tiplimotida), paclitaxel, Anergix.MS (AG284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inhibidores de metaloproteínasa de matriz, interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.

40

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 para usar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en

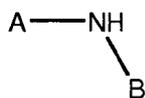
- 5 (i) enfermedad de Kennedy, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorrectal, síndrome de Zollinger-Ellison, cáncer gástrico con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, afecciones psicóticas patógenas, esquizofrenia, infertilidad, neoplasia, respuestas del huésped inflamatorias, cáncer, metástasis maligna, melanoma, psoriasis, alteración en las respuestas humorales e inmunitarias mediadas por células, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, consumo de alimento alterada, ciclo sueño/vigilia alterado, regulación homeostática del metabolismo de energía alterada, función autónoma alterada, equilibrio hormonal alterado o regulación de fluidos corporales alterada, esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica,
- 10 (ii) alteración cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, neurodegeneración en el síndrome de Down, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, o
- (iii) artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis y reestenosis.

19. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

- 15 en la que  $\text{R}^7$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , por ejemplo metilo y  $\text{R}^1$  es tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13,
- con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que A y B son tal como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.