

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 473 621**

51 Int. Cl.:

C07D 233/54 (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 08736366 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2142515**

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

30 Prioridad:

18.04.2007 US 912535 P

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

07.07.2014

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 2 473 621 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 glutaminil ciclasa

Campo de la invención

5 La invención se refiere a nuevos 2,2-diamino-1-nitroeteno como inhibidores de la glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5). La QC cataliza la ciclación intramolecular de residuos de glutamina del extremo N a ácido piroglutámico (5-oxo-prolilo, pGlu*) con liberación de amoniaco y la ciclación intramolecular de residuos de glutamato del extremo N a 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 del extremo N a 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 descubrió 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. and Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632). Para la QC de mamíferos, la conversión de Gln a pGlu por medio de QC se pudo demostrar para los precursores de TRH y GnRH (Busby, W. H. J. y col. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. and 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 supuestos 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 QC de plantas es 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). Se identificaron posibles QC de otras plantas 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 estricta especificidad por L-glutamina en la posición del extremo N de los sustratos y se encontró 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). Sin embargo, una comparación de las estructuras primarias de las QC de *C. papaya* y de las de QC muy conservada de mamíferos, no reveló ninguna homología de secuencia (Dahl, S. W. y col. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Mientras que parece que las QC de plantas pertenecen a una nueva familia de enzimas (Dahl, S. W. y col. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36), se encontró que las QC de mamífero tenían una marcada homología de secuencia con aminopeptidasas bacterianas (Bateman, R. C. y col. 2001 Biochemistry 40, 11246-11250), 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 del extremo N como la ciclación de glutamato. Lo más sorprendente es el hallazgo de que la conversión de Glu₁ catalizada por ciclasa está favorecida a un pH de aproximadamente 6,0 mientras que la conversión de Gln₁ a derivados de pGlu tiene lugar a un pH óptimo de aproximadamente de 8,0. Puesto que la formación de péptidos relacionados con pGlu-Aβ puede ser suprimida por inhibición de QC humana recombinante y la actividad de QC 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 02 011 349.4 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_i" o "K_i" y "K_D" 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 "CI₅₀", que refleja la concentración de 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 del tipo DP IV.

La "actividad de DP IV" se define como la actividad catalítica de dipeptidil peptidasa IV (DP IV) y enzimas del tipo 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 de péptidos biológicamente activos con una especificidad

elevada cuando la prolina o la alanina forman los residuos que son adyacentes al aminoácido del extremo N en su secuencia.

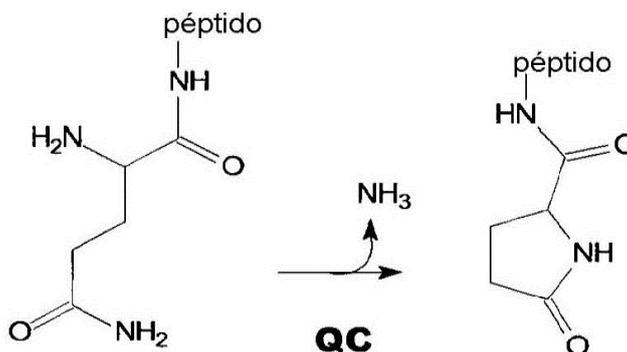
La expresión “inhibidor de PEP” o “inhibidor de prolil endopeptidasa” es conocida en general por el experto en la técnica y significa inhibidores de enzimas que inhiben la actividad catalítica de prolil endopeptidasa (PEP, prolil oligopeptidasa, POP).

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 de un péptido o sustrato proteico.

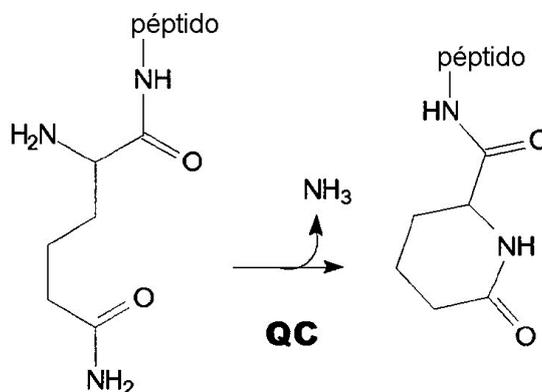
El término “QC”, tal como se usa en el presente documento comprende glutaminil ciclasa (QC) y enzimas del tipo QC. La QC y las enzimas del tipo QC tienen una actividad enzimática idéntica o similar, que se define adicionalmente como actividad de QC. A este respecto, las enzimas del tipo QC pueden diferir fundamentalmente en su estructura molecular de la QC. Ejemplos de enzimas del tipo QC son las proteínas del tipo 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).

La expresión “actividad de QC”, tal como se usa en el presente documento, se define como la ciclación intramolecular de residuos de glutamina de los extremos N a ácido piroglutámico (pGlu^{*}) o de L-homoglutamina o L-β-homoglutamina del extremo N para a un derivado de piro-homoglutamina cíclico con liberación de amoníaco. Véanse los esquemas 1 y 2 siguientes.

Esquema 1: Ciclación de glutamina por QC



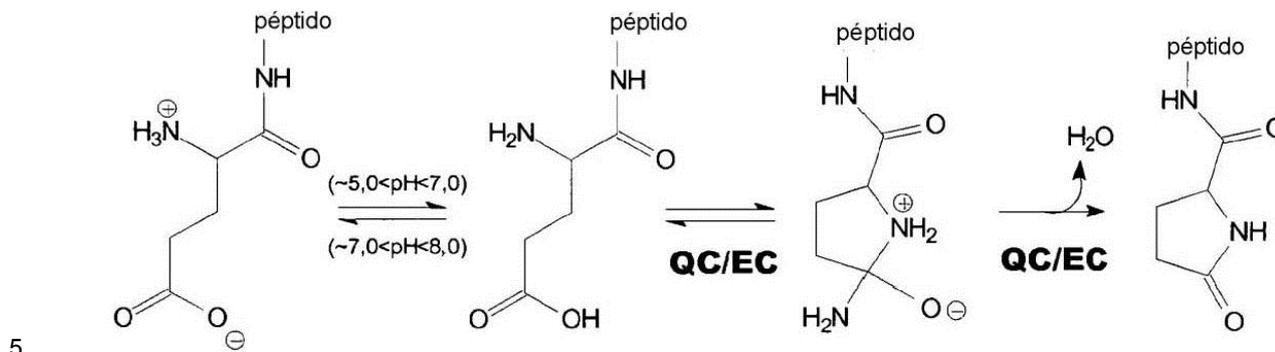
Esquema 2: Ciclación de L-homoglutamina por QC



El término “EC”, tal como se usa en el presente documento, comprende la actividad de QC y enzimas del tipo 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 de los extremos N a ácido piroglutámico (pGlu*) mediante la QC. Véase el esquema 3 siguiente.

Esquema 3: Ciclación del extremo N de glutamil péptidos no cargados por 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

- 10 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 contemplan 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.
- 15

Peso molecular de inhibidores de QC

- En general, los inhibidores de QC del procedimiento o el uso médico objeto 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.
- 20

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 ser 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.
- 25

- 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.
- 30

- 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. 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”. 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). Ejemplos de grupos tioalquilo incluyen metiltio-. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluoroalquilo, por ejemplo CF_3 .
- 35
- 40

La expresión “alquenilo”, a menos que se limite específicamente, denota un grupo alquenilo C_{2-12} , de forma adecuada un grupo alquenilo C_{2-6} , por ejemplo un grupo alquenilo $\text{C}_{2,4}$, que contiene al menos un doble enlace en cualquier ubicación deseada y que no contiene ningún triple enlace. Los grupos alquenilo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Ejemplos de grupos alquenilo que incluyen un doble enlace incluyen propenilo y butenilo.

Ejemplos de grupos alqueniolo que incluyen dos dobles enlaces incluyen pentadieniolo, por ejemplo (1E, 3E)-pentadieniolo.

5 La expresión "alquiniolo", a menos que se limite específicamente, denota un grupo alquiniolo C_{2-12} , de forma adecuada un grupo alquiniolo C_{2-6} , por ejemplo un grupo alquiniolo 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 alquiniolo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Ejemplos de grupos alquiniolo incluyen propiniolo y butiniolo.

La expresión "alqueniolo" 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.

10 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 de forma adecuada 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.

15 La expresión "cicloalqueniolo", a menos que se limite específicamente, denota un grupo cicloalqueniolo C_{5-10} (es decir, de 5 a 10 átomos de carbono de anillo), más de forma adecuada un grupo cicloalqueniolo C_{5-8} , por ejemplo un grupo cicloalqueniolo C_{5-6} . Ejemplos de grupos cicloalqueniolo incluyen ciclopropeniolo, ciclohexeniolo, ciclohepteniolo y cicloocteniolo. El número más adecuado de átomos de carbono de anillo es de cinco a seis.

20 La expresión "carbociclilo", a menos que se limite específicamente, denota cualquier sistema de anillo 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 de forma adecuada entre tres y ocho átomos de carbono. Los grupos carbocíclicos pueden ser saturados o parcialmente insaturados, pero no incluyen anillos aromáticos. Ejemplos de grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, en particular sistemas de anillo monocíclicos y bicíclicos. Otros grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillo con puentes (por ejemplo biciclo[2.2.1]hepteniolo). Un ejemplo específico de un grupo carbociclilo es un grupo cicloalquilo. Otro ejemplo específico de un grupo carbociclilo es un grupo cicloalqueniolo.

25 La expresión "heterociclilo", a menos que se limite específicamente, se refiere a un grupo carbociclilo en el que uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) átomos de anillo están reemplazados por heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalquilo (por ejemplo ciclopentilo o más particularmente ciclohexilo) 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 N, S o O. Ejemplos de grupos heterociclilo que contienen un heteroátomo incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano y piperidina, y ejemplos de grupos heterociclilo que contienen dos átomos incluyen morfolina y piperazina. Otro ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalqueniolo (por ejemplo, un grupo ciclohexeniolo) 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 N, S y O. Un ejemplo de dicho grupo es dihidropiraniolo (por ejemplo 3,4-dihidro-2H-piran-2-ilo-).

35 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 fenilo. Un ejemplo de un grupo arilo típico con dos anillos aromáticos es naftilo.

40 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 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 N, S y O. 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). 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). Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos que tienen tres heteroátomos incluyen: 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos que tienen cuatro heteroátomos incluyen tetrazol. Ejemplos de grupos heterociclo bicíclicos incluyen: indol (por ejemplo indol-6-ilo), benzofurano, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, indazol, bencimidazol, benzotiazol, quinazolina y purina.

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

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

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

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

Esteroisómeros:

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

5 Cuando los compuestos de acuerdo con 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 de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por medio de técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales bien por síntesis enantioméricamente específica o por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus componentes enantiómeros por técnicas convencionales, tales como la formación de pares de diastereómeros por medio de formación de sal con un ácido ópticamente activo tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico, seguida por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por medio de formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. De forma alternativa, 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 los derivados fisiológicamente funcionales de los mismos que son adecuados para su uso 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 su uso como intermedios en la preparación de otros compuestos y de sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

30 Sales adecuadas según la invención incluyen las formadas con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. 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, naftalenodisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbalílico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con fenilo, metilo, metoxi o halo, incluidos los ácidos 4-metil- 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. 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 dicitclohexilamina y N-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 dentro del 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 incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o con disolventes orgánicos comunes, y se pretende que dichos solvatos también 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 además dentro de su ámbito profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto terapéuticamente activo deseado. Así, 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 and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, que se incorporan en su totalidad en el presente documento por referencia. Los grupos protectores se pueden retirar en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos de la técnica.

10 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.

Vehículos y aditivos para formulaciones galénicas:

15 Así, para preparaciones líquidas de uso oral, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, 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, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares.

20 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, disgregantes, pigmentos y colorantes adecuados.

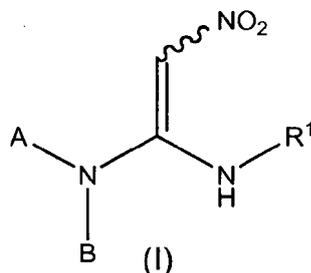
25 Polímeros adecuados como vehículos para fármacos que pueden dirigirse a una diana pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con un residuo de palmitoilo. Además, los compuestos 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, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

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

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

Sumario de la invención

De acuerdo con la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I),



35 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo, incluidos todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo, en la que:

R^1 representa alquilo C_{3-8} , carbociclilo; arilo; heteroarilo; fenilo condensado con carbociclilo o fenilo condensado con heterociclilo;

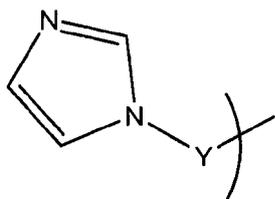
40 en el que cualquiera de los grupos carbociclilo y heterociclilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo y oxo;

y en el que cualquiera de los grupos fenilo, arilo y heteroarilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,

haloalquilo C₁₋₆, -tioalquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂cicloalquilo C₃₋₈, alqueniil C₃₋₆-oxi-, alquinil C₃₋₆-oxi-, -C(O)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NHalquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)Oalquilo C₁₋₆, -SOalquilo C₁₋₄ y -SOcicloalquilo C₃₋₆;

- 5 o R¹ 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 C₁₋₄, halógeno y alcoxi C₁₋₄;

A representa



- 10 en la que Y representa una cadena de alquileo C₂₋₅, que puede estar opcionalmente sustituida con uno o dos grupos metilo o puede estar opcionalmente sustituida con dos sustituyentes alquileo en la misma posición en la que los dos sustituyentes alquileo están unidos uno a otro formando un grupo espiro-cicloalquilo C₃₋₅; y

B representa H o metilo.

- 15 De forma típica, R¹ representa alquilo C₃₋₈; carbociclilo; arilo; heteroarilo; fenilo condensado con carbociclilo o fenilo condensado con heterociclilo;

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

- 20 y en el que cualquiera de los grupos fenilo, arilo y heteroarilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alqueniil C₂₋₆, alquinil C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -tioalquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂cicloalquilo C₃₋₈, alqueniil C₃₋₆-oxi-, alquinil C₃₋₆-oxi-, -C(O)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NHalquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquilo C₁₋₄);

- 25 o R¹ 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 anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxi C₁₋₄.

Los compuestos de fórmula (I) se proporcionan bien como el isómero (*E*) o 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 .

30 Descripción detallada de la invención

Cuando el carbociclilo y el heterociclilo están sustituidos, están de forma típica sustituidos con 1 o 2 sustituyentes (por ejemplo, 1 sustituyente). De forma típica el sustituyente es metilo. De forma más típica, los grupos carbociclilo y heterociclilo no están sustituidos.

- 35 Cuando el arilo y el heteroarilo están sustituidos, están de forma típica sustituidos con 1, 2 o 3 (por ejemplo 1 o 2) sustituyentes. Los sustituyentes para arilo y heteroarilo se seleccionan de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), alqueniil C₂₋₆ (por ejemplo, buten-3-ilo), alquinil C₂₋₆ (por ejemplo, butin-3-ilo), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo), -tioalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -S-metilo), -SO₂alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -SO₂metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi), -O-cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, -O-ciclopentilo), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo), -SO₂cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo -SO₂ciclohexilo), alqueniil C₃₋₆-oxi- (por ejemplo, -O-buten-2-ilo), alquinil C₃₋₆-oxi- (por ejemplo, -O-buten-2-ilo), -C(O)alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -C(O)etilo), -C(O)Oalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -C(O)Ometilo), alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi-etilo-), nitro, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo), ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NHalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -NHmetilo), -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo, N(metilo)₂), -C(O)N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo, -C(O)N(metilo)₂), -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo, -C(O)NHmetilo). Otros ejemplos adecuados son, -C(O)Oalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -C(O)OMe), -SOalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, SOMe) y -SOcicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, -SO-ciclopropilo). De forma más típica, los sustituyentes se seleccionarán de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo fluoroalquilo C₁₋₆, por ejemplo CF₃), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, OMe), halógeno e hidroxilo.

Quando R^1 representa alquilo C_{3-8} , ejemplos incluyen propilo (por ejemplo n-propilo, isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butil-sec-butilo, isobutilo y terc-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, 3,3-dimetilpropilo), hexilo, heptilo y octilo.

Quando R^1 representa carbociclilo (que puede estar opcionalmente sustituido), ejemplos incluyen cicloalquilo y cicloalquenilo. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Ejemplos de cicloalquenilo incluyen ciclohexenilo (por ejemplo ciclohex-2-enilo, ciclohex-3-enilo). Ejemplos de carbociclilo 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.

Quando R^1 representa arilo opcionalmente sustituido, arilo puede representar de forma típica fenilo. 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-. De forma alternativa, R^1 puede representar fenilo- no sustituido.

Quando R^1 representa arilo opcionalmente sustituido y arilo representa naftilo, 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-).

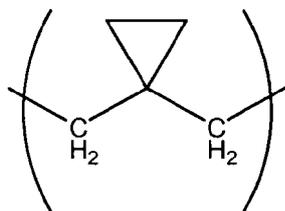
Quando R^1 representa heteroarilo opcionalmente sustituido, ejemplos incluyen anillos monocíclicos (por ejemplo anillos de 5 o 6 miembros) y anillos bicíclicos (por ejemplo anillos de 9 o 10 miembros) que pueden estar opcionalmente sustituidos. Ejemplos de anillos de 5 miembros incluyen pirrolilo (por 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). Ejemplos de anillos de 6 miembros incluyen piridinilo (por ejemplo piridin-2-ilo y piridin-4-ilo). Sustituyentes específicos que pueden mencionarse son uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (por ejemplo metilo) y alcoxi- (por ejemplo metoxi-). 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. 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, en particular 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). Ejemplos de anillos de 10 miembros incluyen quinolinilo (por ejemplo quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-8-ilo). Sustituyentes específicos que pueden mencionarse son uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (por ejemplo metilo) y alcoxi- (por ejemplo metoxi-). Ejemplos de anillos de 9 miembros sustituidos incluyen 1-metil-1H-indol-3-ilo, 2-metil-1H-indol-3-ilo, 6-metil-1H-indol-3-ilo. 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.

Quando R^1 representa -fenilo opcionalmente sustituido condensado con carbociclilo opcionalmente sustituido, ejemplos incluyen indanilo (por ejemplo indan-4-ilo-, 2-metil-indan-4-ilo-), indenilo y tetralinilo.

Quando R^1 representa -fenilo opcionalmente sustituido condensado con heterociclilo opcionalmente sustituido, ejemplos incluyen benzo[1,3]dioxo-4-ilo- y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-4-ilo-.

Quando R^1 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, de forma típica el anillo de fenilo conectado directamente al átomo de nitrógeno está no sustituido y el anillo de fenilo terminal o el anillo heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes (por ejemplo uno o dos, por ejemplo uno). De forma típica, el grupo fenilo o heteroarilo monocíclico terminal no está sustituido. De forma típica, el grupo fenilo o heteroarilo monocíclico terminal sustituye al otro grupo fenilo en la posición 4. Ejemplos incluyen -bifenil-4-ilo y 4-(oxazol-5-il)fenilo-.

Ejemplos del grupo Y incluyen $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2CH(Me)CH_2-$, $-CH_2CH(Me)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(Me)CH_2-$ y



50

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

En una realización, R^1 representa de forma adecuada carbociclilo; arilo; heteroarilo; fenilo condensado con carbociclilo o fenilo condensado con heterociclilo;

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

10 y en el que cualquiera de los grupos fenilo, arilo y heteroarilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , -tioalquilo C_{1-6} , $-SO_2$ alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} , -O-cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} , $-SO_2$ cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{3-6} -oxi-, alquino C_{3-6} -oxi-, $-C(O)$ alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $-NH$ alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquil C_{1-4})(alquilo C_{1-4}), $-C(O)N$ (alquil C_{1-4})(alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$ y $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-4});

o R^1 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 anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno y alcoxi C_{1-4} .

15 En otra realización, R^1 representa de forma adecuada alquilo C_{3-8} , carbociclilo; arilo; o fenilo condensado con heterociclilo;

cualquiera de los arilo, carbociclilo, heteroarilo, fenilo y heterociclilo anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido.

20 En otra realización, R^1 representa de forma adecuada alquilo C_{3-8} . En otra realización, R^1 representa arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R^1 representa carbociclilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido condensado con heterociclilo opcionalmente sustituido.

25 Cuando R^1 representa arilo opcionalmente sustituido, R^1 representa de forma adecuada fenilo opcionalmente sustituido, especialmente fenilo sustituido. Ejemplos de sustituyentes se seleccionan de 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).

Cuando R^1 representa alquilo C_{3-8} , R^1 representa de forma adecuada butilo.

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

30 Cuando R^1 representa arilo opcionalmente sustituido, R^1 representa de forma adecuada fenilo opcionalmente sustituido, en especial fenilo sustituido. Ejemplos específicos de arilo opcionalmente sustituido incluyen fenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-clorofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo y naftalen-1-ilo.

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

35 De forma más adecuada, R^1 representa carbociclilo; arilo; o fenilo condensado con heteroarilo; cualquiera de los arilo, carbociclilo, heteroarilo, fenilo y heterociclilo anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido. 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 con heterociclilo opcionalmente sustituido.

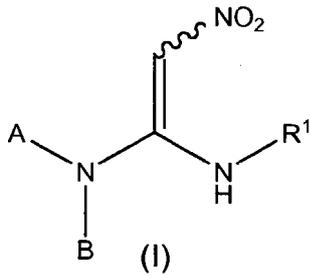
40 De forma adecuada, Y representa una cadena alqueno C_{2-5} no sustituida. De forma más adecuada, Y representa $-(CH_2)_3-$ o $-(CH_2)_4-$. En una realización, Y representa $-(CH_2)_3-$. En otra realización, Y representa $-(CH_2)_4-$.

Cuando Y representa una cadena de alqueno C_{2-5} , que está sustituida con dos sustituyentes alqueno en la misma posición en la que los dos sustituyentes alqueno están unidos entre sí formando un grupo espiro-cicloalquilo C_{3-5} , el grupo espiro-cicloalquilo es, de forma adecuada, espiro-cicloalquilo C_3 .

B representa de forma adecuada H

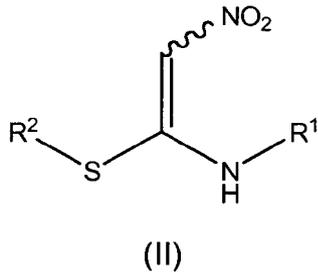
45 Procedimientos

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

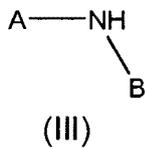


en la que R¹, A y B se definen como anteriormente.

comprende la reacción un compuesto de fórmula (II)

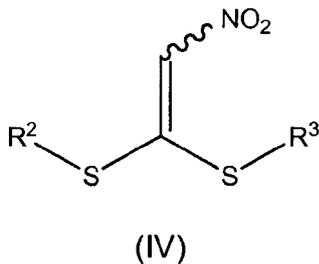


- 5 en la que R² representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo con un compuesto de fórmula (III)

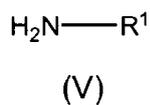


La reacción se puede llevar a cabo de forma adecuada en un disolvente orgánico prótico polar (por ejemplo, un alcohol tal como etanol) a temperatura elevada.

- 10 Se puede preparar un compuesto de fórmula (II) mediante reacción de un compuesto de fórmula (IV)



en la que R³ representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo con un compuesto de la fórmula (V)

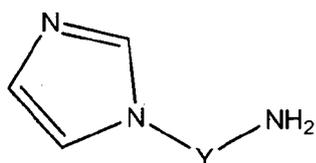


- 15 La reacción se puede llevar a cabo de forma adecuado en un disolvente orgánico prótico polar (por ejemplo, un alcohol tal como etanol) a temperatura elevada.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden formar *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).

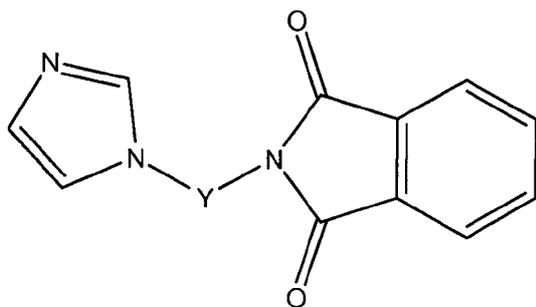
5 Los compuestos de fórmulas (III), (IV) y (V) son conocidos o se pueden preparar por procedimientos convencionales conocidos de por sí. Véase, por ejemplo, Buchholz y col., *J. Med. Chem.*, **2006**, 49(2), p 664-677.

Por ejemplo, se puede preparar un compuesto de fórmula (IIIa) [es decir, un compuesto de fórmula (III) en la que B representa H],



(IIIa)

a partir de un compuesto de fórmula (VI)

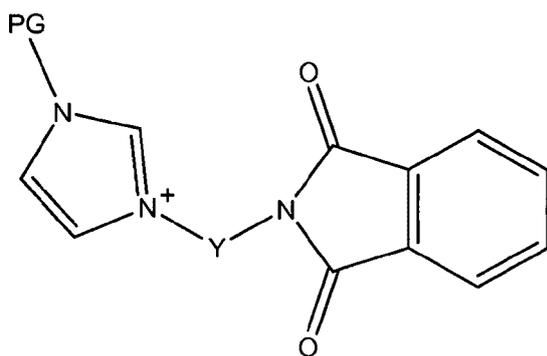


(VI)

10

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

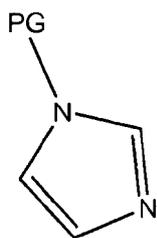
Se puede preparar un compuesto de fórmula (VI) por desprotección de un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

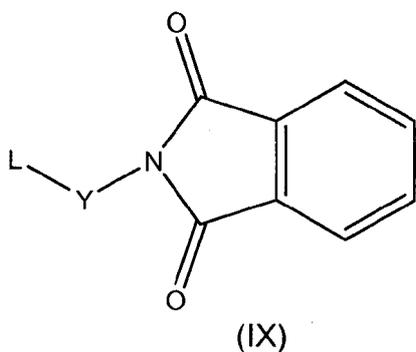
15 en la que PG representa un grupo protector (por ejemplo tritilo) y L^- representa un contraión adecuado tal como Br^- . (Las condiciones de desprotección adecuadas incluyen el uso de ácido trifluoroacético cuando PG representa tritilo).

Se puede preparar un compuesto de fórmula (VI) por reacción de un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

con un compuesto de fórmula (IX):

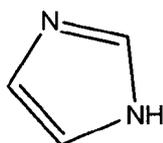


(IX)

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

- 5 La reacción se puede llevar a cabo, de forma típica, a temperatura elevada en un disolvente orgánico (por ejemplo acetonitrilo).

Se puede preparar un compuesto de fórmula (VIII) a partir de un compuesto de fórmula (X)



(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) son conocidos o se pueden preparar por procedimientos convencionales conocidos de por sí.

Usos terapéuticos

- 15 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, [Gln³]-glucagón (3-29), [Gln⁵]-sustancia P (5-11) y el péptido QYNAD. Para más detalles véase la Tabla 1. Los compuestos y/o combinaciones de acuerdo con la presente invención y composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un inhibidor de QC (EC) son útiles para el tratamiento de afecciones que pueden tratarse por modulación de la actividad de QC.

20

Tabla 1: Secuencias de aminoácidos de péptidos activos fisiológicos con un residuo de glutamina del extremo N, que tienen tendencia a ciclarse a pGlu final

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
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 una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, 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 una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, 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 una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, 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 una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, 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 una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, 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 una función en neurodegeneración, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
ABri	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIIEEN	La forma piroglutamada desempeña una función en demencia familiar británica

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFLNSQEKHY	La forma piroglutamada desempeña una función en demencia familiar danesa
Gastrina 17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (amida)	La gastrina estimula la mucosa del estómago para producir y secretar ácido clorhídrico y el páncreas para secretar sus enzimas digestivas. También estimulan la contracción de músculo liso y aumenta la circulación sanguínea y la secreción de agua en el estómago e intestino.
Neurotensina Swiss-Prot: P30990	QLYENKPRRP YIL	La neurotensina desempeña una función endocrina o paracrina en la regulación del metabolismo de las grasas. Produce contracción de músculo liso.
FPP	QEP amida	Un tripéptido relacionado con la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) se encuentra en plasma seminal. Pruebas recientes obtenidas <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> mostraron que FPP desempeña una función importante en regular la fertilidad del esperma.
TRH Swiss-Prot: P20396	QHP amida	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 tanto hormonas luteinizantes como estimulantes del folículo.
CCL16 (citocina inducible pequeña A16) Swiss-Prot: 015467	QPKVPEW VntpSTCCLK YYEKVLPRL VGYRKALNC HLPAlFVTK RNREvCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLLPTRN LSTVKIITAK NGQPQLLNSQ	Muestra actividad quimiotáctica para linfocitos y monocitos, pero no neutrófilos. También muestra potente actividad mielosupresora, suprime la proliferación de células progenitoras mieloides. SCYA16 recombinante muestra actividad quimiotáctica para monocitos y monocitos THP-1, pero no para linfocitos y neutrófilos en reposo. Induce un flujo de calcio en células THP-1 que se desensibilizaron por la anterior expresión a RANTES.
CCL8 (citocina inducible pequeña A8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI PITCCFNVIN RKIQRLLES YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWVRDSMKHL DQIFQNLKP	Factor quimiotáctico que atrae monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos. Puede desempeñar una función en neoplasia y respuestas inflamatorias del huésped. Esta proteína puede unirse a heparina.

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
CCL2 (MCP-1, citocina inducible pequeña A2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQRLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KWVQDSMDHL DKQTQTPKT	Factor quimiotáctico que atrae monocitos y basófilos, pero no neutrófilos o eosinófilos. Aumenta la actividad antitumoral de monocitos. Participa en la patogénesis de enfermedades caracterizadas por infiltrados monocíticos, como psoriasis, artritis reumatoide o aterosclerosis. Puede participar en el reclutamiento de monocitos en la pared arterial durante el proceso de enfermedad de 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 o granulocitos. Puede participar en la migración de linfocitos B a folículos de linfocitos B en ganglios linfáticos. Atrae linfocitos T sin tratamiento previo hacia células dendríticas y macrófagos activados en ganglios linfáticos, tiene actividad quimiotáctica para linfocitos T sin tratamiento previo, linfocitos T CD4+ y CD8+ y así puede desempeñar una función tanto en respuestas humorales como de inmunidad mediada por células.
Fractalcina (neurotactina) Swiss-Prot: P78423	QHHGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASCGK RAIILETRQH RLFCADPKQ WVKDAMQHLD RQAAALTRNG GTFEKQIGEV KPRTPAAGG MDESVVLEPE ATGESSSLEP TPSSQEAQRA LGTSPPELPTG VTGSSGTRLR PTPKAQDGGP VGTELFRVPP VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEGQRVWGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMHVSVVP VSSEGTPSRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRLGVLITP VPDAQAATTR QAVGLLAFLG LFLCLGVAMF TYQSLQGCPK KMAGEMA EGL RYIPRSCGSN SYVLVPV	La forma soluble es quimiotáctica para linfocitos T y monocitos, pero no para neutrófilos. La forma unida a la membrana promueve la adhesión de aquellos leucocitos a células endoteliales. Puede desempeñar una función en regular los procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio y se une a CX3CR1.

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
CCL7 (citocina inducible pequeña A7) Swiss-Prot: P80098	QPVGIN TSTCCYRFIN KKIPKQRLES YRRTTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KWVQDFMKHL DKKTQTPKL	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.
Orexina A (hipocretina-1) Swiss-Prot O43612	QPLPDCCRQK TCSCRLYELL HGAGNHAAGI LTL	Neuropéptido que desempeña una función significativa en la regulación del consumo de alimentos y sueño-vigilia, posiblemente coordinando las complejas respuestas conductuales y fisiológicas de estas funciones homeostáticas complementarias. También desempeña una función más amplia en la regulación homeostática del metabolismo de la energía, función autónoma, equilibrio hormonal y la regulación de líquidos corporales. La orexina A se une a tanto OX1R como OX2R con una alta afinidad.
Sustancia P	RPK PQQFFGLM	Pertenece a las taquicininas. Las taquicininas son péptidos activos que excitan neuronas, provocan respuestas conductuales, son potentes vasodilatadores y secretagogos, y contraen (directamente o indirectamente) muchos músculos lisos.
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp	Actúa sobre los canales de sodio dependientes de voltaje.

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

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

10 Las múltiples variaciones del extremo N, por ejemplo, Abeta (3-40), Abeta (3-42), Abeta (11-40) y Abeta (11-42) pueden generarse por la enzima β -secretasa, enzima escisora de proteína precursora de amiloide del sitio β (BACE) en diferentes sitios (Huse J.T. y col. 2002 J. Biol. Chem. 277 (18): 16278-16284), y/o por procesamiento de aminopeptidasa o dipeptidilaminopeptidasa de los péptidos de longitud completa Abeta (1-40) y Abeta (1-42). En todos los casos, la ciclación del residuo de ácido glutámico que luego se produce en el extremo N está catalizada por QC.

15 Células transductoras transepiteliales, particularmente la célula gastrina (G), coordinan la secreción de ácidos gástricos con la llegada de comida al estómago. Un trabajo reciente mostró que se generan múltiples productos activos del precursor de gastrina y que hay múltiples puntos de control en la biosíntesis de gastrina. Los precursores biosintéticos y productos intermedios (progastrina y Gly-gastrinas) son supuestos factores de crecimiento; sus productos, las gastrinas amidadas, regulan la proliferación de células epiteliales, la diferenciación de células parietales productoras de ácido y células del tipo enterocromafines que secretan histamina (ECL), y la expresión de genes asociados a la síntesis de histaminas y almacenamiento en células ECL, así como la secreción de ácido agudamente estimulante. La gastrina también estimula la producción de miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF), que a su vez inhiben la función de células parietales, pero estimulan el crecimiento de células epiteliales de la superficie. Las concentraciones de gastrina en plasma son elevadas en sujetos con *Helicobacter pylori*, que se sabe que tienen un riesgo elevado de enfermedad por úlcera duodenal y cáncer gástrico (Dockray, G.J. 1999 J Physiol 15 315-324).

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

ácido uniéndose a los receptores de H(2) localizados sobre células parietales. Estudios recientes sugieren que la gastrina, tanto en sus formas completamente amidadas como menos procesadas (progastrina y gastrina extendida a glicina), también es un factor de crecimiento para el tubo gastrointestinal. Se ha establecido que el principal efecto trófico de la gastrina amidada es para la mucosa oxíntica del estómago, en la que produce una elevada proliferación de citoblastos gástricos y células ECL, produciendo elevada masa de células parietales y ECL. Por otra parte, la principal diana trófica de la gastrina menos procesada (por ejemplo, gastrina extendida a glicina) parece ser la mucosa colónica (Koh, T.J. and Chen, D. 2000 *Regul Pept* 9337-44).

La neurotensina (NT) es un neuropéptido que participa en la patofisiología de la esquizofrenia que modula específicamente los sistemas neurotransmisores que previamente han demostrado estar regulados erróneamente en este trastorno. Estudios clínicos en los que se han medido las concentraciones de NT en líquido cefalorraquídeo (CSF) revelaron un subconjunto de pacientes esquizofrénicos con concentraciones de NT en CSF disminuidas que son restauradas por tratamiento con fármacos antipsicóticos eficaces. También existen pruebas considerables concordantes con la participación de sistemas de NT en el mecanismo de acción de fármacos antipsicóticos. Los efectos conductuales y bioquímicos de NT centralmente administrada se parecen sorprendentemente a los de fármacos antipsicóticos sistémicamente administrados, y los fármacos antipsicóticos aumentan la neurotransmisión de NT. Esta concatenación de hallazgos condujo a la hipótesis de las funciones de NT como antipsicótico endógeno. Además, fármacos antipsicóticos típicos y atípicos alteran diferencialmente la neurotransmisión de NT en regiones terminales de dopamina nigroestriatal y mesolímbica, y estos efectos son predictivos de la sensibilidad y eficacia de efectos secundarios, 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 liberadora de tirotrófina (TRH), se encuentra en plasma seminal. Pruebas evidentes obtenidas *in vitro* e *in vivo* mostraron que FPP desempeña una función importante en la regulación de la fertilidad del esperma. De forma específica, FPP estimula inicialmente espermatozoides no fecundativos (incapacitados) a “encenderse” y volverse fértiles más rápidamente, pero entonces se detiene la capacitación de manera que los espermatozoides no experimenten pérdida espontánea de acrosomas y, por tanto, no pierdan potencial fecundativo. Estas respuestas son imitadas, y de hecho aumentadas, por la adenosina, que se sabe que regula la ruta de transducción de señales de la adenilil ciclasa (AC)/AMPc. Se ha mostrado que tanto FPP como la adenosina estimulan la producción de AMPc en células incapacitadas, pero la inhiben en células capacitadas, con receptores de FPP que interaccionan de alguna manera con receptores de adenosina y proteínas G para lograr la regulación de AC. Estos acontecimientos afectan el estado de fosforilación de tirosina de diversas proteínas, siendo algunas importantes en el “encendido” inicial, participando otros posiblemente en la propia reacción de acrosomas. La calcitonina y la angiotensina II, también encontradas en plasma seminal, tienen efectos similares *in vitro* sobre espermatozoides incapacitados y pueden aumentar respuestas a FPP. Estas moléculas tienen efectos similares *in vivo*, afectando la fertilidad estimulando y luego manteniendo el potencial fecundativo. Tanto las reducciones en la disponibilidad de FPP, adenosina, calcitonina y angiotensina II como los defectos en sus receptores contribuyen a la infertilidad masculina (Fraser, L.R. and Adeoya-Osiguwa, S. A. 2001 *Vitam Horm* 63, 1-28).

CCL2, CCL7, CCL8, CCL16, CCL18 y fractalcina desempeñan una función 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 humorales e inmunitarias mediadas por células, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, enfermedad inflamatoria del intestino, reestenosis, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, fibrosis hepática, cirrosis hepática, nefroesclerosis, remodelación ventricular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía después de trasplantes de órganos y fracaso de injertos venosos.

Una serie de estudios han subrayado, en particular, la función 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 Clin. 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, 106-1 14); pancreatitis (Bhatia, M. y col., (2005) *Am. J Physiol Gastrointest. Liver Physiol* 288, G1259-G1265); enfermedad de Alzheimer (Yamamoto, M. y col., (2005) *Am. J Pathol.* 166, 1475-1485); fibrosis pulmonar (Inoshima, I. y col., (2004) *Am. J 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 una función en gestosis (Katabuchi, H. y col., (2003) *Med Electron Microsc.* 36, 253-262), como un factor paracrino 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 (enfermedad de Alzheimer) y pacientes que muestran deterioro cognitivo 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 DCL y AD temprana (Clerici, F. y col., (2006) *Neurobiol. Aging* 27, 1763-1768).

Recientemente se estudiaron varias vacunas basadas en péptidos de linfocitos T citotóxicos contra hepatitis B, virus de la inmunodeficiencia humana y melanoma en ensayos clínicos. Un candidato interesante a vacuna para el melanoma solo o en combinación con otros antígenos de tumor es el decapeptido ELA. Este péptido es un análogo del péptido inmunodominante de antígeno de Melan-A/MART-1, con un ácido glutámico del extremo N. Se ha informado que el

grupo amino y el grupo gamma-carboxílico de ácidos glutámicos, además del grupo amino y el grupo gamma-carboxamida de glutaminas, se condensan fácilmente para formar derivados piroglutámicos. Para vencer este problema de estabilidad se han desarrollado varios péptidos de interés farmacéutico con un ácido piroglutámico en lugar de glutamina o ácido glutámico del extremo N, sin pérdida de propiedades farmacológicas. Desafortunadamente, en comparación con ELA, el derivado de ácido piroglutámico (PirELA) y también el derivado rematado con acetilo del extremo N (AcELA) fracasaron en provocar la actividad de linfocitos citotóxicos T (CTL). A pesar de las aparentes modificaciones menores introducidas en PirELA y AcELA, estos dos derivados probablemente tienen menor afinidad que ELA por el complejo de histocompatibilidad mayor de clase I específico. Por consiguiente, con el fin de conservar la actividad completa de ELA, debe evitarse la formación de PirELA (Beck A. y col. 2001, J Pept Res 57(6):528-38.).

La orexina A es un neuropéptido que desempeña una función significativa en la regulación del consumo de alimentos y sueño-vigilia, posiblemente coordinando las complejas respuestas conductuales y fisiológicas de estas funciones homeostáticas complementarias. También desempeña una función en la regulación homeostática del metabolismo de la energía, función autónoma, equilibrio hormonal y la regulación de líquidos corporales.

Recientemente se identificaron elevados niveles del pentapéptido QYNAD en el líquido cefalorraquídeo (CSF) de pacientes que padecen esclerosis múltiple o síndrome de Guillain-Barré en comparación con individuos sanos (Brinkmeier H. y col. 2000, Nature Medicine 6, 808-811). Hay una gran controversia en la bibliografía sobre el mecanismo de acción del pentapéptido Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp (QYNAD), especialmente su eficacia para interaccionar con, y bloquear canales de sodio produciendo la promoción de disfunción axónica, que participa en enfermedades autoinmunitarias inflamatorias del sistema nervioso central. Pero recientemente podría demostrarse no que QYNAD, sino su forma piroglutamada ciclada, pEYNAD, es la forma activa, que bloquea los canales de sodio produciendo la promoción de disfunción axónica. Los canales de sodio se expresan a alta densidad en axones mielinados y desempeñan una función obligatoria en realizar potenciales de acción a lo largo de axones dentro del cerebro y la médula espinal de mamífero. Por tanto, se especula que participan en varios aspectos de la patofisiología de enfermedades autoinmunitarias inflamatorias, especialmente esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Además, 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 cerebro humano. La glutaminil ciclasa cataliza eficazmente la formación de pEYNAD a partir de su precursor QYNAD.

Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o alivio o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, 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 malignas, melanoma, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, alteración de respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, alteración del consumo de alimentos, alteración del sueño-vigilia, alteración de la regulación homeostática del metabolismo de la energía, alteración de la función autónoma, alteración del equilibrio hormonal o alteración de la regulación de líquidos corporales, esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

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

Además, la administración de un inhibidor de QC de acuerdo con la presente invención puede conducir a supresión de fertilidad masculina.

En una realización preferida, la presente invención proporciona el uso de inhibidores de 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 anteriormente mencionadas que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente activa de al menos un compuesto de fórmula (I) a un mamífero, preferentemente un ser humano.

Lo más preferentemente, dicho procedimiento y usos correspondientes son para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, neurodegeneración en síndrome de Down, enfermedad de Parkinson y enfermedad 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

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 del depósito de proteínas amiloides, inhibidores de la síntesis de amiloide beta, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos y fármacos contra la esclerosis múltiple.

Lo más preferentemente, dicho inhibidor de QC es un compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

Más específicamente, el agente mencionado anteriormente se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos beta-amiloides, inhibidores de cisteína proteasa, inhibidores de PEP, LiCl, 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 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 sigma 1, antagonistas de histamina H3, inmunomoduladores, inmunodepresores, antagonistas de MCP-1 o un agente seleccionado del grupo que consiste en Antegren (natalizumab), Neurelan (fampridina-SR), campath (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 (por ejemplo BB 76163), interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.

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

- (a) benzodiazepinas, por ejemplo, alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, fludiazepam, loflazepato, lorazepam, metaqualona, oxazepam, prazepam, tranxeno,
- (b) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (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),
- (e) azapironas, por ejemplo, buspirona, tandopirona,
- (f) inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI), por ejemplo, venlafaxina, duloxetina,
- (g) mirtazapina,
- (h) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (NRI), por ejemplo, reboxetina,
- (i) Bupropiona,
- (j) Nefazodona,
- (k) beta-bloqueantes,
- (l) ligandos de NPY-receptor: 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

- a) inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa, por ejemplo, SC-12267, teriflunomida, MNA-715, HMR-1279 (sin. de HMR-1715, MNA-279),
- b) supresor autoinmunitario, por ejemplo, laquinimod,
- c) paclitaxel,
- d) anticuerpos, por ejemplo, AGT-1, anticuerpo monoclonal anti-factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), moduladores de receptores Nogo, ABT-874, alemtuzumab (CAMPATH), anticuerpo anti-OX40, CNTO-1275, DN-1921, natalizumab (sin. de AN-100226, Antegren, 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 Omniferon, Alfa Leucoferon),

- g) interferón beta, por ejemplo, Frone, Avonex similar a interferón beta-1a, Betron (Rebif), análogos de interferón beta, proteína de fusión de interferón beta-transferrina, Betaseron similar a interferón beta-1b recombinante,
- h) interferón tau,
- 5 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),
- k) plásmido que codifica autoantígeno específico para esclerosis múltiple y plásmido que codifica citocina, por ejemplo, BHT-3009,
- l) inhibidor de TNF-alfa, por ejemplo, BLX-1002, talidomida, SH-636,
- 10 m) antagonistas de TNF, por ejemplo, solimastat, lenercept (sin. de RO-45-2081, Tenefuse), onercept (sTNFR1), CC-1069,
- n) TNF alfa, por ejemplo, etanercept (sin. de Enbrel, TNR-001)
- o) antagonistas de CD28, por ejemplo, abatacept,
- p) inhibidores de tirosina cinasas Lck,
- 15 q) inhibidores de catepsina K,
- r) análogos de la proteína transportadora de la membrana dirigida a neuronas taurina y el inhibidor de calpaína derivado de plantas leupeptina, por ejemplo, Neurodur,
- s) antagonista del receptor-1 de quimiocinas (CCR1), por ejemplo, BX-471,
- t) antagonistas de CCR2,
- 20 u) antagonistas de receptores de AMPA, por ejemplo, ER-167288-01 y ER-099487, E-2007, talampanel,
- v) bloqueantes de los canales de potasio, por ejemplo, fampridina,
- w) antagonistas de molécula pequeña de tosil-prolina-fenilalanina de la interacción de VLA-4/VCAM, por ejemplo, TBC-3342,
- x) inhibidores de molécula de adhesión celular, por ejemplo, TBC-772,
- 25 y) oligonucleótidos antisentido, por ejemplo, EN-101,
- z) antagonistas de la cadena ligera de la inmunoglobulina libre (IgLC) que se unen a receptores de mastocitos, por ejemplo, F-991,
- aa) antígenos inductores de la apoptosis, por ejemplo, Apogen MS,
- 30 bb) agonista de receptores adrenérgicos alfa-2, por ejemplo, tizanidina (sin. de Zanaflex, Ternelin, Sirdalvo, Sirdalud, Mionidine),
- cc) copolímero de L-tirosina, L-lisina, ácido L-glutámico y L-alanina, por ejemplo, acetato de glatiramer (sin. de Copaxone, COP-1, copolímero-1),
- dd) moduladores de la topoisomerasa II, por ejemplo, clorhidrato de mitoxantrona,
- ee) inhibidor de adenosina desaminasa, por ejemplo, cladribina (sin. de Leustatin, Milinax, RWJ-26251),
- 35 ff) interleucina-10, por ejemplo, ilodecicina (sin. de Tenovil, Sch-52000, CSIF),
- gg) antagonistas de interleucina-12, por ejemplo, lisofilina (sin. de CT-1501R, LSF, lisofilina),
- hh) etanaminio, por ejemplo, SRI-62-834 (sin. de CRC-8605, NSC-614383),
- ii) inmunomoduladores, por ejemplo, SAIK-MS, PNU-156804, péptido de alfa-fetoproteína (AFP), IPDS,
- jj) agonistas de receptores retinoides, por ejemplo, adapaleno (sin. de Differin, CD-271),
- 40 kk) TGF-beta, por ejemplo, GDF-1 (factor de crecimiento y diferenciación 1),
- ll) TGF-beta-2, por ejemplo, BetaKine,

mm) inhibidores de MMP, por ejemplo, glicomed,

nn) inhibidores de la 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),

5 pp) antagonistas de integrina alfa-4/beta-1, por ejemplo, ISIS-104278,

qq) integrina alfa-4 antisentido (CD49d), por ejemplo, ISIS-17044, ISIS-27104,

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,

10 uu) factores de crecimiento de neuregulina, por ejemplo, GGF-2 (sin. de neuregulina, factor de crecimiento de la glía 2),

w) inhibidores de catepsina S,

ww) análogos de bropirimina, por ejemplo, PNU-56169, PNU-63693,

15 xx) inhibidores de la proteína-1 quimioatrayente de monocitos, por ejemplo, bencimidazoles como inhibidores de MCP-1, LKS-1456, PD-064036, PD-064126, PD-084486, PD-172084, PD-172386.

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

20 Estas combinaciones proporcionan un efecto particularmente beneficioso. Por tanto, se muestra que tales combinaciones son eficaces y útiles para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas. Por consiguiente, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de estas afecciones.

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

25 La administración conjunta incluye 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.

30 Los anticuerpos beta-amiloides y composiciones que los contienen se describen, por ejemplo, en los documentos 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, 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, 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.

35 Los anticuerpos beta-amiloides pueden seleccionarse de, por ejemplo, anticuerpos policlonales, monoclonales, quiméricos o humanizados. Además, dichos anticuerpos pueden ser útiles para desarrollar terapias inmunitarias 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-amiloides de Mindset BioPharmaceuticals Inc.

Son especialmente preferentes anticuerpos que reconocen el extremo N del péptido A β . Un anticuerpo adecuado que reconoce el extremo N de A β 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 amiloides se divulga en el documento WO 2007/068411.

Inhibidores de cisteína proteasa adecuados son inhibidores de catepsina B. En los documentos WO 2006/060473, WO 2006/042103, WO 2006/039807, WO 2006/021413, WO 2006/021409, WO 2005/097103, WO 2005/007199, WO 2004/084830, WO 2004/078908, WO 2004/026851, WO 2002/094881, WO 2002/027418, WO 2002/021509, WO 1998/046559, WO 1996/021655, por ejemplo, se divulgan inhibidores de catepsina B y composiciones que contienen dichos inhibidores.

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 de acuerdo con la presente invención moduladores de la actividad de PIMT descritos en el documento WO 2004/039773.

Inhibidores de beta-secretasa y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 03/059346, WO 2006/099352, WO 2006/078576, WO 2006/060109, WO 2006/057983, WO 2006/057945, WO 2006/055434, WO 2006/044497, WO 2006/034296, WO 2006/034277, WO 2006/029850, WO 2006/026204, WO 2006/014944, WO 2006/014762, WO 2006/002004, US 7,109,217, WO 2005/113484, WO 2005/103043, WO 2005/103020, WO 2005/065195, WO 2005/051914, WO 2005/044830, WO 2005/032471, WO 2005/018545, WO 2005/004803, WO 2005/004802, WO 2004/062625, WO 2004/043916, WO 2004/013098, WO 03/099202, WO 03/043987, WO 03/039454, US 6,562,783, WO 02/098849 y WO 02/096897.

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); OM-99-2, OM-003 (Athenagen Inc.); AZ-12304146 (AstraZeneca / Astex); GW-840736X (GlaxoSmithKline pic), DNP-004089 (De Novo Pharmaceuticals Ltd.) y CT-21166 (CoMentis Inc.).

Inhibidores de gamma-secretasa y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2005/008250, WO 2006/004880, US 7,122,675, US 7,030,239, US 6,992,081, US 6,982,264, WO 2005/097768, WO 2005/028440, WO 2004/101562, US 6,756,511, US 6,683,091, WO 03/066592, WO 03/014075, WO 03/013527, WO 02/36555, WO 01/53255, US 7,109,217, US 7,101,895, US 7,049,296, US 7,034,182, US 6,984,626, WO 2005/040126, WO 2005/030731, WO 2005/014553, US 6,890,956, EP 1334085, EP 1263774, WO 2004/101538, WO 2004/00958, WO 2004/089911, WO 2004/073630, WO 2004/069826, WO 2004/039370, WO 2004/031139, WO 2004/031137, US 6,713,276, US 6,686,449, WO 03/091278, US 6,649,196, US 6,448,229, WO 01/77144 y WO 01/66564.

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 US 6,011,155; US 6,107,317; US 6,110,949; US 6,124,305; US 6,172,081; WO 99/61431, WO 99/67278, WO 99/67279, DE19834591, WO 97/40832, WO 95/15309, WO 98/19998, WO 00/07617, WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/38501, WO 01/68603, WO 01/40180, WO 01/81337, WO 01/81304, WO 01/55105, WO 02/02560, WO 01/34594, WO 02/38541, WO 02/083128, WO 03/072556, WO 03/002593, WO 03/000250, WO 03/000180, WO 03/000181, EP1258476, WO 03/002553, WO 03/002531, WO 03/002530, WO 03/004496, WO 03/004498, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/033524, WO 03/035057, WO 03/035067, WO 03/037327, WO 03/040174, WO 03/045977, WO 03/055881, WO 03/057144, WO 03/057666, WO 03/068748, WO 03/068757, WO 03/082817, WO 03/101449, WO 03/101958, WO 03/104229, WO 03/74500, WO 2004/007446, WO 2004/007468, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/026822, WO 2004/032836, WO 2004/033455, WO 2004/037169, WO 2004/041795, WO 2004/043940, WO 2004/048352, WO 2004/050022, WO 2004/052850, WO 2004/058266, WO 2004/064778, WO 2004/069162, WO 2004/071454, WO 2004/076433, WO 2004/076434, WO 2004/087053, WO 2004/089362, WO 2004/099185, WO 2004/103276, WO 2004/103993, WO 2004/108730, WO 2004/110436, WO 2004/111041, WO 2004/112701, WO 2005/000846, WO 2005/000848, WO2005/011581, WO2005/016911, WO 2005/023762, WO 2005/025554, WO 2005/026148, WO 2005/030751, WO 2005/033106, WO 2005/037828, WO 2005/040095, WO 2005/044195, WO 2005/047297, WO 2005/051950, WO 2005/056003, WO 2005/056013, WO 2005/058849, WO 2005/075426, WO 2005/082348, WO 2005/085246, WO 2005/087235, WO 2005/095339, WO 2005/095343, WO 2005/095381, WO 2005/108382, WO 2005/113510, WO 2005/116014, WO 2005/116029, WO 2005/118555, WO 2005/120494, WO 2005/121089, WO 2005/121131, WO 2005/123685, WO 2006/095613; WO 2006/009886; WO 2006/013104; WO 2006/017292; WO 2006/019965; WO 2006/020017; WO 2006/023750; WO 2006/039325; WO 2006/041976; WO 2006/047248; WO 2006/058064; WO 2006/058628; WO 2006/066747; WO 2006/066770 y WO 2006/068978.

Inhibidores de DP IV 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 pic); 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 (Instituto de investigación coreano de tecnología química)); P32/98 (Probiodrug AG); BI-A, BI-B (Boehringer Ingelheim Corp.); SK-0403 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd.) y NNC-72-2138 (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 pic).

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 pic); colostrina (ReGen Therapeutics pic); tramiprosato (Neurochem); AdPEDI-(beta-amiloide1-6)11 (Vaxin Inc.); MPI-127585, MPI-423948 (Mayo Foundation); SP-08 (Georgetown University (Universidad de Georgetown)); ACU-5A5 (Acumen / Merck); transtiretina (State University of New York (Universidad estatal de Nueva 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 Chemioterapica ABC SpA.); idudilast gotas oculares, tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.); teofilina (Elan Corp.); cilomilast (GlaxoSmithKline pic); Atopik (Barrier Therapeutics Inc.); tofomilast, CI-1044, PD-189659, 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-12-281, ELB-353, ELB-526 (Elbion AG); EHT-0202 (ExonHit Therapeutics SA.); ND-1251 (Neuro3d SA.); 4AZA-PDE4 (4 AZA Bioscience NV.); AVE-8112 (Sanofi-Aventis); CR-3465 (Rottapharm SpA.); GP-0203, NCS-613 (Centre National de la Recherche Scientifique (Centro Nacional de Investigación Científica)); 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 WO 2006/091988, WO 2005/007614, WO 2004/089351, WO 01/26656, WO 01/12176, WO 99/57120, WO 99/57119, WO 99/13878, WO 98/40102, WO 98/01157, WO 96/20946, WO 94/07890 y WO 92/21333.

Inhibidores de MAO adecuados para los fines de la presente invención son, por ejemplo, linezolidina (Pharmacia Corp.); RWJ-416457 (RW Johnson Pharmaceutical Research Institute); budipina (Altana AG); GPX-325 (BioResearch Ireland); isocarboxazida; fenelzina; tranilcipromina; indantadol (Chiesi Farmaceutici SpA.); moclobemida (Roche Holding AG); SL-25.1131 (Sanofi-Synthelabo); CX-1370 (Burroughs 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.); ciproxifan (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 de acuerdo con 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 de acuerdo con 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.

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 97/19911, 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° 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° 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. 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° 5,552,411, 5,663,192 y 5,567,714; y la solicitud de patente japonesa JP 09157253. Antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no basados en péptidos preferentes incluyen los compuestos que se divulgan específicamente en estos documentos de patente.

Compuestos particularmente preferentes incluyen antagonistas de NPY basados en aminoácidos. 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. 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 WO 2004/087158, WO 91/10664.

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.).

5 Inhibidores de acetilcolinesterasa y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2006/071274, WO 2006/070394, WO 2006/040688, WO 2005/092009, WO 2005/079789, WO 2005/039580, WO 2005/027975, WO 2004/084884, WO 2004/037234, WO 2004/032929, WO 03/101458, WO 03/091220, WO 03/082820, WO 03/020289, WO 02/32412, WO 01/85145, WO 01/78728, WO 01/66096, WO 00/0254 WO 01/00215, W000115205, WO 00/23057, WO 00/33840, WO 00/30446, WO 00/23057, 10 WO 00/15205, WO 00/09483, WO 00/07600, WO 00/02549, WO 99/47131 WO 99/07359, WO 98/30243, WO 97/38993, WO 97/13754, WO 94/29255, WO 94/20476, WO 94/19356, WO 93/03034 y WO 92/19238.

15 Inhibidores de acetilcolinesterasa adecuados para los fines de la presente invención son por ejemplo donepezil (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).

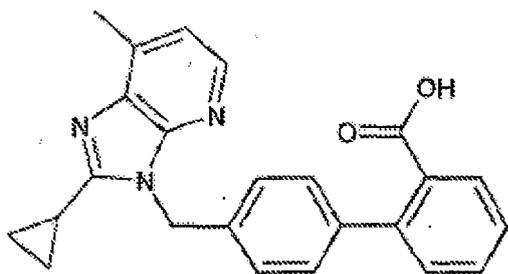
20 Antagonistas del receptor de NMDA y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2006/094674, WO 2006/058236, WO 2006/058059, WO 2006/010965, WO 2005/000216, WO 2005/102390, WO 2005/079779, WO 2005/079756, WO 2005/072705, WO 2005/070429, WO 2005/055996, WO 2005/035522, WO 2005/009421, WO 2005/000216, WO 2004/092189, WO 2004/039371, WO 2004/028522, WO 2004/009062, WO 03/010159, WO 02/072542, WO 02/34718, WO 01/98262, WO 01/94321, WO 01/92204, WO 01/81295, WO 01/32640, WO 01/10833, WO 01/10831, WO 00/56711, WO 00/29023, WO 00/00197, WO 99/53922, WO 99/48891 WO 99/45963 WO 99/01416, WO 99/07413, WO 99/01416, WO 98/50075, 25 WO 98/50044, WO 98/10757, WO 98/05337, WO 97/32873, WO 97/23216, WO 97/23215, WO 97/23214, WO 96/14318, WO 96/08485, WO 95/31986, WO 95/26352, WO 95/26350, WO 95/26349, WO 95/26342, WO 95/12594, WO 95/02602, WO 95/02601, WO 94/20109, WO 94/13641, WO 94/09016 y WO 93/25534.

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.); dexanabinol (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); 35 acamprosato (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 de N-2-(adamantil)-hexametilenoimina) (RAMS); Lancicemina (AR-R-15896) (AstraZeneca); EVT-102, Ro-25-6981 y Ro-63-1908 (Hoffmann-La Roche AG/Evotec).

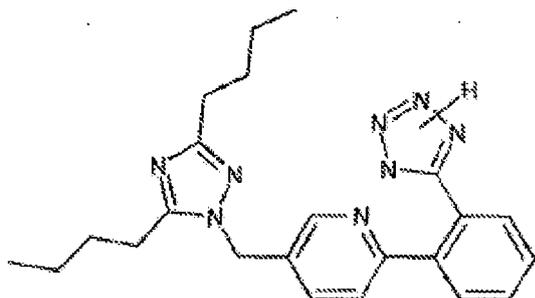
40 Además, la presente invención se refiere a politerapias útiles para el tratamiento de aterosclerosis, reestenosis o artritis, administrando un inhibidor de QC en combinación con otro agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA); 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 45 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.

50 Se entiende que bloqueadores del receptor II de angiotensina 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 antihipertensores.

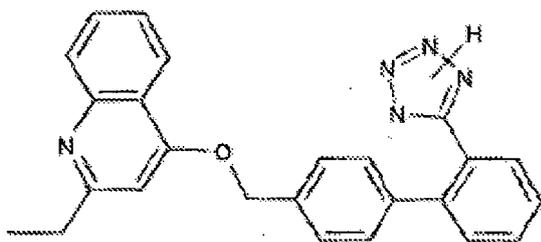
55 Bloqueadores del receptor II de angiotensina adecuados que pueden usarse en la combinación de la presente invención incluyen antagonistas del receptor de AT₁ que tienen características estructuras diferentes, siendo preferentes aquellos con estructuras no peptídicas. Por ejemplo, puede hacerse mención 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 454511), olmesartán (EP 503785), tasosartán (EP 539086), telmisartán (EP 522314), el compuesto con la designación E-4177 de la fórmula



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



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



5

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.

10 La interrupción de la degradación enzimática de angiotensina a angiotensina II con inhibidores de ECA 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.

15 Un inhibidor de ECA adecuado para usar en la combinación de la presente invención es, por ejemplo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en alacepril, benazepril, benazeprilato; captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilato, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril y trandolapril, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Inhibidores de ECA preferentes son los agentes que se han comercializado, del modo más preferente benazepril y enalapril.

20 Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado del grupo que consiste en clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida y clortalidon. 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 de los mismos.

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

25 Un BCC 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 BCC se usan terapéuticamente, por ejemplo, como fármacos antihipertensivos, contra la angina de pecho y antiarítmicos.

5 Los BCC preferentes comprenden amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina y verapamilo o, por ejemplo dependiente del BCC específico, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. 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.

10 Bloqueadores beta adecuados para su uso 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 presentan selectividad por el receptor betaadrenérgico en comparación con los receptores alfa-adrenérgicos, y por lo tanto, no tienen un efecto alfa bloqueador significativo. Bloqueadores beta adecuados incluyen compuestos seleccionados de 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, se considera que estas formas están abarcadas por 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 ejemplo, metoprolol se administra de forma adecuada como su sal tartrato, propranolol se administra de forma adecuada como la sal clorhidrato y así sucesivamente.

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

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

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

30 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.

35 Los compuestos que aumentan el HDL incluyen, pero no están limitados a, inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP). Ejemplos de inhibidores de CETP incluyen JTT7O5 divulgado en el ejemplo 26 de la patente de Estados Unidos N° 6,426,365, expedida 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 directa de la ruta de transducción de señal usando inhibidor/anticuerpo de interleucina-6, inhibidor/anticuerpo del recetor de interleucina-6, oligonucleótico 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 activada por mitógeno (MAP) cinasa, inhibidores/anticuerpos de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), inhibidores/anticuerpos del factor nuclear kappaB (NF-κB), inhibidores/anticuerpos de IκB 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 corticoesteroide antiinflamatorio adecuado es dexametasona.

Agentes antiproliferativos adecuados son cladribina, rapamicina, vincristina y taxol.

Un inhibidor adecuado de síntesis de matriz extracelular es halofuginona.

50 Un inhibidor del factor de crecimiento o de la transducción de la señal de citocinas adecuado es, por ejemplo, R115777.

Un inhibidor de tirosina cinasa adecuado es tirfostina.

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.

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.

5 Antagonistas de MCP-1 y composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 02/070509, WO 02/081463, WO 02/060900, US 2006/670364, US 2006/677365, WO 2006/097624, US 2006/316449, WO 2004/056727, WO 03/053368, WO 00/198289, WO 00/157226, WO 00/046195, WO 00/046196, WO 00/046199, WO 00/046198, WO 00/046197, WO 99/046991, WO 99/007351, WO 98/006703, WO 97/012615, WO 2005/105133, WO 03/037376, WO 2006/125202, WO 2006/085961, WO 2004/024921, WO 2006/074265.

10 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, AGM-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).

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

20 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:

25 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, cevimelina, sabcomelina, (PD-151832), donepezil, rivastigmina, (-)-fenserina, ladostigilo, galantamina, tacrina, metrifonato, memantina, topiramato, AVP-923, EN-3231, neramexano, valsartán, benazepril, enalapril, hidroclorotiazida, amlodipina, diltiazem, isradipina, nifedipina, 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.

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 1-12, en combinación con atorvastatina para el tratamiento y/o la prevención de aterosclerosis,

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 1-12, en combinación con inmunodepresores, preferentemente rapamicina, para el tratamiento y/o la prevención de reestenosis,

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 1-12, en combinación con inmunodepresores, preferentemente paclitaxel, 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 1-12, en combinación con inhibidores AChE, preferentemente donepezil, para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer,

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 1-12, en combinación con interferones, preferentemente aronex, 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 1-12, 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 1-12, en combinación con interferones, preferentemente Rebif, 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 1-12, 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 1-12, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,
- 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 1-12, 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 1-12, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide,
- 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 1-12, 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 atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- 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 1-12, 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 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 1-12, 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 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 1-12, en combinación con anticuerpos beta amiloides, para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, siendo el anticuerpo beta-amiloide Acl-24,
- 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 1-12, 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,
- 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 1-12, 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,
- 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 1-12, en combinación con inhibidores de beta-secretasa, para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, seleccionándose el inhibidor de beta-secretasa de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,
- 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 1-12, 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 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 1-12, 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 WY-25105, GW-840736X y CTS21166,
- 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 1-12, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa, para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, seleccionándose el inhibidor de gamma-secretasa de 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 1-12, 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 LY-450139, LY-411575 y AN-37124,

- 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 1-12, 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 LY-450139, LY4 y AN-37124.

10 Dicha politerapia es útil, en particular, para AD, FAD, FDD y neurodegeneración en el síndrome de Down, así como de 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.

15 **Composiciones farmacéuticas**

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se puede usar al menos un compuesto de fórmula (I), opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes anteriormente mencionados, como principio(s) activo(s). El/Los principio(s) activo(s) se mezcla(n) íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de combinación farmacéutica convencionales, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Así, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de dosificación unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse de azúcar o recubrirse entéricamente por técnicas convencionales. Para la vía parenteral, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para fines tales como ayudar en la solubilidad o para su conservación.

También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita al ras y similares, una cantidad del (de los) principio(s) activo(s) necesaria para administrar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita al ras y similares, de aproximadamente 0,03 mg a 100 mg/kg (preferida 0,1 - 30 mg/kg) y puede administrarse a una dosificación de aproximadamente 0,1 - 300 mg/kg por día (preferida 1 - 50 mg/kg por día) de cada principio activo o combinación de los mismos. Sin embargo, las dosificaciones, pueden variarse dependiendo de los requerimientos de los pacientes, la gravedad de la afección que está tratándose y el compuesto empleado. Se puede emplear el uso de cualquier administración diaria o dosificación posperiódica.

Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol dosificado o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. De forma alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para 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 liberación prolongada para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principal principio activo se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, componentes 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 principio activo está disperso uniformemente por toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. A continuación, esta composición de preformulación sólida se subdivide en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg de cada principio activo o combinaciones de las mismas de la presente invención.

5 Los comprimidos o píldoras de las composiciones de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una diversidad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

10 Estas formas líquidas en las que las composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados de forma adecuada, suspensiones acuosas o aceitosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, además de elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensión acuosa incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

15 La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg, preferentemente aproximadamente 5 a 50 mg, de cada compuesto, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen, pero sin quedar limitados a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromas, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Composiciones adecuadas para administración por vía oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación controlada y de liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

25 De forma ventajosa, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una monodosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches cutáneos transdérmicos muy conocidos por los expertos habituales en la técnica. Para administrarse en forma de sistema de liberación transdérmica, la administración de la dosificación será, naturalmente, continua en vez de intermitente durante toda la pauta de dosificación.

30 Por ejemplo, para administración por vía oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y colorantes. Aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, 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. Disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

35 Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersantes aromatizados adecuados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, goma arábiga, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral se desean suspensiones y soluciones estériles. Cuando se desea administración intravenosa se emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados.

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

45 Los compuestos o combinaciones de la presente invención también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles a una diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamidafenol, o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con residuo de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles en alcanzar la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxiburítico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

50 Los compuestos o combinaciones de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de las anteriores composiciones y de acuerdo con pautas de dosificación establecidas en la técnica, siempre que se requiera el tratamiento de los trastornos tratados.

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 principio activo o combinaciones de los mismos para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra generalmente 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 combinaciones pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces por día.

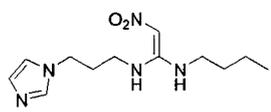
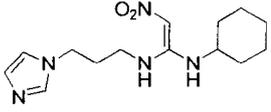
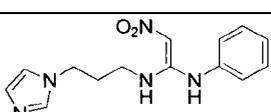
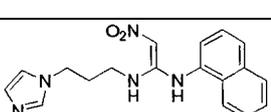
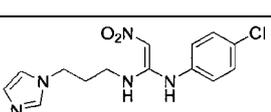
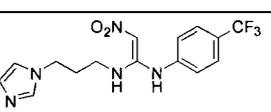
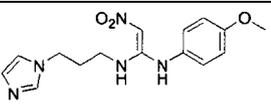
Dosificaciones óptimas que se van a administrar se pueden determinar fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de enfermedad. Además, factores asociados al paciente particular que se está tratando, que incluyen la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, producirá la necesidad de ajustar dosificaciones.

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 otros agentes anteriormente mencionados y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

Dosificaciones adecuadas, incluyendo en especial dosificaciones unitarias de los compuestos de la presente invención, incluyen las dosificaciones conocidas que incluyen dosis unitarias para estos compuestos como se describen o se citan en los textos de referencia tales como las Farmacopeas Británica y Estadounidense, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press) (por ejemplo, véase la 31ª edición, página 341 y páginas citadas en su interior) o las publicaciones anteriormente mencionadas.

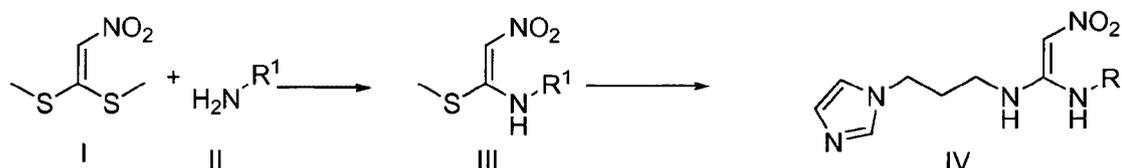
Ejemplos

Ej.	Nombre	Estructura	PM	Det [M+H] ⁺	K _i [μM]	Cl ₅₀ [μM]
1	N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-N-butil-2-nitroeteno-1,1-diamina		267,33	268,4	2,19	13,2
2	N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-ciclohexanamina		293,36	294,1	0,50	4,87
3	N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)bencenamina		287,32	288,2	1,17	9,97
4	N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)naftalen-1-amina		337,38	338,2	0,52	5,37
5	N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)-4-clorobencenamina		321,76	322,2	0,57	5,32
6	N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)-bencenamina		355,31	356,2	0,54	4,41
7	N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-metoxibencenamina		317,34	318,3	1,03	8,79

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	PM	Det [M+H] ⁺	K _i [μM]	Cl ₅₀ [μM]
8	N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-amina		345,35	346,1	0,54	4,46
9	N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina		331,33	332,3	0,95	7,93
10	N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,4-dimetoxibencenamina		347,37	348,4	0,92	8,89
11	N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-3,4,5-trimetoxibencenamina		377,40	378,4	0,74	6,41
12	N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-3,4-dimetoxibencenamina		347,37	348,2	0,61	8,89

Descripción de la síntesis general



5 Esquema 1: Síntesis general

Se disolvieron 1,1-bis(metiltio)-2-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. A continuación, 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 eliminó y el producto bruto que quedó se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando un gradiente de cloroformo/metanol para la elución.

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, que contenían ambos ácido trifluoroacético al 0,1 % (v/v), aplicando el gradiente siguiente: 0 min - 40 min, 40 - 95 % (A)

Síntesis de ejemplos

Ejemplo 1: N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-N-butil-2-nitroeteno-1,1-diamina

El compuesto se sintetizó a partir de n-butilamina (0,29 g, 4,0 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina (0,5 g, 4,0 mmol) como se ha descrito antes.

Rendimiento: 0,35 g (32,8%); p.f.: oleoso a temperatura ambiente; RMN de ¹H: δ 0,83-0,88 (m; 3H); 1,24-1,35 (m; 2H); 1,39-1,56 (m ancho; 2H); 2,03-2,17 (m ancho; 2H); 2,43-2,48 (m; 2H); 3,00-3,48 (m ancho; 4H); 4,16-4,25 (m; 2H); 6,45 (s; H); 7,18 (s ancho; H); 7,65 (s; H); 7,75 (s; H); 9,09 (s; H); 10,05 (s ancho; H) MS m/z 268,4 (M+H)⁺; ESI-

FTICR-MS: m/z 268,17653 ([M+H]⁺. Calculado para C₁₂H₂₂N₅O₂⁺ 268,17680); HPLC (λ = 214 nm, [A]): TR 5,99 min (100%).

Ejemplo 2: N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)ciclohexanamina

5 El compuesto se sintetizó a partir de ciclohexanamina (0,34 g, 4,0 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina (0,5 g, 4,0 mmol) como se ha descrito antes.

Rendimiento: 0,29 g (24,7%); p.f.: 165,0-167,0 °C; RMN de ¹H: δ 1,19-1,35 (m ancho; 6H); 1,50-1,53 (m; 2H); 1,60-1,63 (m; 2H); 1,77-1,79 (m; 2H); 1,91-1,95 (m; 2H); 3,02-3,15 (m; 2H); 3,95-4,00 (m; 2H); 6,49 (s; H); 6,86 (s; H); 7,14 (s ancho; 2H); 7,59 (s; H); 10,17 (s ancho; H) MS m/z 294,1 (M+H)⁺; ESI-FTICR-MS: m/z 316,17459 ([M+Na]⁺. Calculado para C₁₄H₂₃O₂N₅Na⁺ 316,17440); HPLC (λ = 214 nm, [A]): TR 14,48 min (100%).

10 **Ejemplo 3: N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)benzenamina**

El compuesto se sintetizó a partir de anilina (0,37 g, 4,0 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina (0,5 g, 4,0 mmol) como se ha descrito antes.

15 Rendimiento: 0,14 g (12,2%); p.f.: oleoso a temperatura ambiente; RMN de ¹H: δ 2,13-2,18 (m; 2H); 3,39-3,45 (m; 2H); 4,24-4,27 (m; 2H); 6,05-6,18 (s ancho; H); 7,18-7,26 (m; 2H); 7,27-7,32 (m; H); 7,39-7,46 (m; 2H); 7,65-7,68 (m; H); 7,77-7,80 (m; H); 9,12 (s; H); MS m/z 288,2 (M+H)⁺; ESI-FTICR-MS: m/z 288,14550 ([M+H]⁺. Calculado para C₁₄H₁₈O₂N₅⁺ 288,14550); HPLC (λ = 214 nm, [A]): TR 15,13 min (97,2%).

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

El compuesto se sintetizó a partir de naftalen-1-amina (0,57 g, 4,0 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina (0,5 g, 4,0 mmol) como se ha descrito antes.

20 Rendimiento: 0,058 g (4,3%); p.f.: oleoso a temperatura ambiente; RMN de ¹H: δ 2,17-2,31 (m ancho; 2H); 3,32-3,65 (m ancho; 2H); 4,24-4,38 (m ancho; 2H); 7,41-7,52 (m ancho; H); 7,53-7,64 (m ancho; 4H); 7,66-7,73 (m ancho; H); 7,76-7,89 (m ancho; 3H); 7,94-8,07 (m; 2H); 9,07-9,19 (s; H); 9,98-10,31 (s ancho; H); MS m/z 338,2 (M+H)⁺; ESI-FTICR-MS: m/z 338,16121 ([M+H]⁺. Calculado para C₁₈H₂₀O₁₆N₅⁺ 338,16115); HPLC (λ = 214 nm, [A]): TR 21,60 min (91,5%).

25 **Ejemplo 5: N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-clorobenzenamina**

El compuesto se sintetizó a partir de 4-clorobenzenamina (0,51 g, 4,0 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina (0,5 g, 4,0 mmol) como se ha descrito antes.

30 Rendimiento: 0,13 g (10,1%); p.f.: oleoso a temperatura ambiente; RMN de ¹H: δ 1,98-2,08 (m; 2H); 3,22-3,33 (m; 2H); 3,98-4,05 (m; 2H); 6,06-6,21 (s ancho; H); 6,85-6,89 (s; H); 7,13-7,17 (s; H); 7,22-7,28 (m; 2H); 7,44-7,48 (m; 2H); 7,60-7,62 (s; H); MS m/z 322,2 (M+H)⁺; ESI-FTICR-MS: m/z 344,08830 ([M+Na]⁺. Calculado para C₁₄H₁₆O₂N₅Na⁺ 344,08847); HPLC (λ = 214 nm, [A]): TR 17,28 min (92,5%).

Ejemplo 6: N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benzenamina

El compuesto se sintetizó a partir de 4-(trifluorometil)benzenamina (0,64 g, 4,0 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina (0,5 g, 4,0 mmol) como se ha descrito antes.

35 Rendimiento: 0,091 g (6,4%); p.f.: oleoso a temperatura ambiente; RMN de ¹H: δ 2,01-2,09 (m; 2H); 3,29-3,37 (m ancho; 2H); 3,99-4,06 (m; 2H); 6,22-6,32 (s ancho; H); 6,86-6,89 (s; H); 7,16-7,19 (s; H); 7,39-7,46 (m; 2H); 7,68-7,74 (m; 3H); MS m/z 356,2 (M+H)⁺; ESI-FTICR-MS: m/z 356,13280 ([M+H]⁺. Calculado para C₁₅H₁₇O₂N₅F₃⁺ 356,13289); HPLC (λ = 214 nm, [A]): TR 21,87 min (94,6%).

Ejemplo 7: N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-metoxibenzenamina

40 El compuesto se sintetizó a partir de 4-metoxibenzenamina (0,49 g, 4,0 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina (0,5 g, 4,0 mmol) como se ha descrito antes.

45 Rendimiento: 0,089 g (7,0%); p.f.: oleoso a temperatura ambiente; RMN de ¹H: δ 2,11-2,19 (m; 2H); 3,33-3,43 (m ancho; 2H); 3,74 (s; 3H); 4,22-4,28 (m; 2H); 6,08-6,21 (s ancho; H); 6,78-6,82 (m; 2H); 6,85-6,90 (m; H); 7,29-7,35 (m; H); 7,65-7,68 (m; H); 7,77-7,79 (m; H); 9,11 (s; H); MS m/z 318,3 (M+H)⁺; ESI-FTICR-MS: m/z 318,15590 ([M+H]⁺. Calculado para C₁₅H₂₀O₃N₅⁺ 318,15610); HPLC (λ = 214 nm, [A]): TR 14,31 min (100%).

Ejemplo 8: N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxin-6-amina

El compuesto se sintetizó a partir de 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina (0,60 g, 4,0 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina (0,5 g, 4,0 mmol) como se ha descrito antes.

Rendimiento: 0,13 g (11,3%); p.f.: 110,0 - 112,0 °C; RMN de ¹H: δ 1,97-2,07 (m; 2H); 3,20-3,30 (m; 2H); 3,97-4,03 (m; 2H); 4,23 (s; 4H); 5,98-6,15 (s ancho; 1H); 6,65-6,69 (m; H); 6,74-6,76 (m; H); 6,85-6,89 (m; 2H); 7,16 (s; H); 7,59 (s; H); MS m/z 346,1 (M+H)⁺; ESI-FTICR-MS: m/z 368,13290 ([M+Na]⁺). Calculado para C₁₆H₁₉O₄N₅Na⁺ 368,13293; HPLC (λ = 214 nm, [A]): TR 12,51 min (94,7%).

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

El compuesto se sintetizó a partir de benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (0,55 g, 4,0 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina (0,5 g, 4,0 mmol) como se ha descrito antes.

10 Rendimiento: 0,15 g (11,3%); p.f.: oleoso a temperatura ambiente; RMN de ¹H: δ 2,06-2,19 (m; 2H); 3,22-3,42 (m; 2H); 4,19-4,27 (m; 2H); 6,03-6,07 (s; 3H); 6,66-6,71 (m; H); 6,84-6,87 (m; H); 6,91-6,96 (m; H); 7,66 (s; H); 7,78 (s; H); 9,11 (s; H); MS m/z 332,3 (M+H)⁺; ESI-FTICR-MS: m/z 332,13525 ([M+H]⁺). Calculado para C₁₅H₁₈O₄N₅⁺ 332,13533; HPLC (λ = 214 nm, [A]): TR 13,05 min (98,0%).

Ejemplo 10: N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,4-dimetoxi-bencenamina

El compuesto se sintetizó a partir de 2,4-dimetoxibencenamina (0,61 g, 4,0 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina (0,5 g, 4,0 mmol) como se ha descrito antes.

15 Rendimiento: 0,13 g (9,4%); p.f.: oleoso a temperatura ambiente; RMN de ¹H: δ 2,00-2,22 (m ancho; 2H); 3,26-3,45 (m ancho; 2H); 3,64-3,82 (s ancho; 6H); 4,10-4,35 (m ancho; 2H); 5,71-6,00 (s ancho; H); 6,49-6,73 (m ancho; 2H); 7,05-7,16 (m ancho; H); 7,62-7,81 (m ancho; 2H); 9,11 (s; H); MS m/z 348,4 (M+H)⁺; ESI-FTICR-MS: m/z 348,16650 ([M+H]⁺). Calculado para C₁₆H₂₂O₄N₅⁺ 348,16663; HPLC (λ = 214 nm, [A]): TR 15,17 min (99,7%).

Ejemplo 11: N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-3,4,5-trimetoxi-bencenamina

20 El compuesto se sintetizó a partir de 3,4,5-trimetoxibencenamina (0,73 g, 4,0 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina (0,5 g, 4,0 mmol) como se ha descrito antes.

25 Rendimiento: 0,16 g (10,6%); p.f.: 41,0-43,0 °C; RMN de ¹H: δ 1,94-2,12 (m; 2H); 3,18-3,31 (m; 2H); 3,60-3,68 (s ancho; 3H); 3,70-3,78 (s ancho; 6H); 3,97-4,08 (m; 2H); 6,09-6,31 (s ancho; H); 6,53-6,62 (m ancho; 2H); 6,84-6,91 (m; H); 7,13-7,21 (s ancho; H); 7,57-7,66 (s ancho; H); MS m/z 378,4 (M+H)⁺; ESI-FTICR-MS: m/z 378,17673 ([M+H]⁺). Calculado para C₁₇H₂₄O₅N₅⁺ 378,17720; HPLC (λ = 214 nm, [A]): TR 13,73 min (95,3%).

Ejemplo 12: N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-3,4-dimetoxi-bencenamina

El compuesto se sintetizó a partir de 3,4-dimetoxibencenamina (0,61 g, 4,0 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina (0,5 g, 4,0 mmol) como se ha descrito antes.

30 Rendimiento: 0,13 g (9,4%); p.f.: oleoso a temperatura ambiente; RMN de ¹H: δ 2,08-2,26 (m; 2H); 3,28-3,53 (m; 2H); 3,68-3,80 (m; 6H); 4,19-4,32 (m; 2H); 5,94-6,24 (s ancho; H); 6,72-6,89 (m ancho; 2H); 6,94-7,04 (m ancho; H); 7,64-7,72 (s ancho; H); 7,75-7,84 (s ancho; H); 9,15 (s; H); MS m/z 348,2 (M+H)⁺; ESI-FTICR-MS: m/z 348,16658 ([M+H]⁺). Calculado para C₁₆H₂₂O₄N₅⁺ 348,16663; HPLC (λ = 214 nm, [A]): TR 13,09 min (97,7%).

Evaluación de la actividad

Ensayos fluorométricos

35 Todas las mediciones se realizaron con a BioAssay Reader HTS-7000Plus para microplacas (Perkin Elmer) a 30 °C. La actividad de QC se evaluó fluorométricamente usando H-Gln-βNA. Las muestras consistieron 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 un alícuota apropiadamente diluida de QC en un volumen final de 250 μl. Las longitudes de onda de excitación/emisión fueron 320/410 nm. Las reacciones de ensayo se iniciaron mediante la adición de glutaminil ciclasa.

40 La actividad de QC se determinó a partir de una curva patrón de β-naftilamina bajo condiciones de ensayo. Una unidad se define como la cantidad de QC que cataliza la formación de 1 μmol de pGlu-βNA a partir de H-Gln-βNA por minuto bajo las condiciones descritas.

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

50 Ensayo espectrofotométrico de QC

Este ensayo novedoso se usó para determinar los parámetros cinéticos para la mayoría de los sustratos de QC. La actividad de QC se analizó espectrofotométricamente usando un procedimiento continuo, que se derivó adaptando un ensayo discontinuo previo (Bateman, R. C. J. 1989 J Neurosci Methods 30, 23-28) utilizando glutamato deshidrogenasa como enzima auxiliar. Las muestras consistieron en el sustrato de QC respectivo, NADH 0,3 mM, ácido α -cetoglutárico 14 mM y 30 U/ml de glutamato deshidrogenasa en un volumen final de 250 μ l. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de QC y se siguieron monitorizando la disminución en la absorbancia a 340 nm durante 8-15 min.

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

10 Ensayo de inhibidor

Para el ensayo de inhibidor, la composición de muestra fue la misma que se ha descrito anteriormente, excepto que se añadió el compuesto inhibidor supuesto. Para una prueba rápida de inhibición de QC, las muestras contenían 4 mM del inhibidor respectivo y una concentración de sustrato a 1 K_M . Para investigaciones detalladas de la inhibición y determinación de valores de K_i , primero se investigó la influencia del inhibidor sobre las enzimas auxiliares. En cada caso no hubo influencia sobre ninguna enzima detectada, permitiendo así la determinación fidedigna de la inhibición de QC. La constante inhibidora se evaluó ajustando el conjunto de curvas de progreso a la ecuación general para la inhibición competitiva usando el software GraFit.

Procedimientos analíticos

El sistema de HPLC analítico consistía en un dispositivo Merck-Hitachi (modelo LaChrom®) que usa una columna analítica Li-Chrospher® 100 RP 18 (5 μ m) (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 ácido trifluoroacético al 0,1 % (v/v) aplicando el gradiente siguiente: Procedimiento [A] 0 min - 5 min - 5 % de (A), 5 min - 17 min - 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 perezas de todos los compuestos comunicados en el informe se determinaron mediante el porcentaje del área del pico a 214 nm.

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

Los espectros de ESI de ion positivo de alta resolución se obtuvieron a partir de un espectrómetro de masas de resonancia ciclotrónica de iones con 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 ion hexapolo de solo RF y una fuente de iones de electropulverización externa (API Apollo, tensiones: placa final, -3,700V; capilar, -4,400 V, salida del capilar, 100 V; succionador 1,15 V; succionador 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 μ 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 ¹H (500 MHz) se registraron en un BRUKER AC 500. El disolvente fue DMSO-D₆, 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

La espectrometría de masas por desorción/ionización láser asistida por matriz se llevó a cabo usando el sistema Hewlett-Packard G2025 LD-TOF con un analizador de tiempo de vuelo lineal. El instrumento estaba equipado con un láser de nitrógeno de 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 el modo positivo y las señales se registran y se filtran usando el osciloscopio de almacenamiento digital LeCroy 9350M conectado a un ordenador personal. Se mezclaron muestras (5 μ l) con volúmenes iguales de la solución de matriz. Para la solución de matriz se usó DHAP/DAHC, preparado 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). Un pequeño volumen (\approx 1 μ l) de la mezcla de matriz-analito se transfirió a una punta de la sonda y se evaporó inmediatamente en una cámara de vacío (accesorio de preparación de muestras Hewlett-Packard G2024A) para garantizar la rápida y homogénea cristalización de muestras.

Para la prueba a largo plazo de ciclación de Glu¹, se incubaron péptidos derivados de A β en 100 μ l de tampón acetato de sodio 0,1 M, pH 5,2 o tampón bis-Tris 0,1 M, pH 6,5 a 30 °C. Los péptidos se aplicaron en concentraciones de [A β](3-

5 11)a] 0,5 mM o [A β (3-21)a] 0,15 mM y se añadieron 0,2 U de QC cada 24 horas. En el caso de A β (3-21)a, los ensayos contenían 1 % de DMSO. A diferentes tiempos, las muestras se sacan del tubo de ensayo, los péptidos se extraen usando ZipTips (Millipore) según las recomendaciones del fabricante, se mezclan con solución de matriz (1:1 v/v) y posteriormente se registran los espectros de masas. Los controles negativos no contienen QC o enzima desactivada por calor. Para los estudios de inhibidores, la composición de muestra fue la misma que se ha descrito anteriormente, con excepción del compuesto inhibidor añadido (5 mM o 2 mM de un compuesto de prueba de fórmula (I)).

10 Los primeros inhibidores de QC se divulgaron en los documentos WO 2004/098591 y WO 2005/075436. No hay otros inhibidores de QC potentes conocidos en la técnica. Lo mismo se cumple 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 mejor formulación y propiedades de estabilidad, tienen mejores propiedades farmacocinéticas, tienen mayor biodisponibilidad, 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 sintetizan más fácilmente que otros compuestos de la técnica anterior.

15 A lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra 'comprenden', y variaciones tales como 'comprende' y 'que comprende', se entenderá que implica 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.

20 La invención engloba todas las combinaciones de grupos preferidos y más preferidos y realizaciones de grupos citados anteriormente.

Listado de secuencias

<110> Probiodrug AG

<120> Nuevos inhibidores de glutaminil ciclasa

<130> PBD 00064/WO

<150> US 60/912,535

<151> 2007-04-18

<160> 20

<170> PatentIn version 3.1

<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

ES 2 473 621 T3

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
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

5 <220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> AMIDACIÓN

<400> 7

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

<210> 8

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

ES 2 473 621 T3

<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

ES 2 473 621 T3

<213> Homo sapiens

<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

ES 2 473 621 T3

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
50 55 60

Leu Asp Arg Gln Ala Ala Ala Leu Thr Arg Asn Gly Gly Thr Phe Glu
65 70 75 80

Lys Gln Ile Gly Glu Val Lys Pro Arg Thr Thr Pro Ala Ala Gly Gly
85 90 95

Met Asp Glu Ser Val Val Leu Glu Pro Glu Ala Thr Gly Glu Ser Ser
100 105 110

Ser Leu Glu Pro Thr Pro Ser Ser Gln Glu Ala Gln Arg Ala Leu Gly
115 120 125

Thr Ser Pro Glu Leu Pro Thr Gly Val Thr Gly Ser Ser Gly Thr Arg
130 135 140

Leu Pro Pro Thr Pro Lys Ala Gln Asp Gly Gly Pro Val Gly Thr Glu
145 150 155 160

Leu Phe Arg Val Pro Pro Val Ser Thr Ala Ala Thr Trp Gln Ser Ser
165 170 175

Ala Pro His Gln Pro Gly Pro Ser Leu Trp Ala Glu Ala Lys Thr Ser
180 185 190

Glu Ala Pro Ser Thr Gln Asp Pro Ser Thr Gln Ala Ser Thr Ala Ser
195 200 205

Ser Pro Ala Pro Glu Glu Asn Ala Pro Ser Glu Gly Gln Arg Val Trp
210 215 220

Gly Gln Gly Gln Ser Pro Arg Pro Glu Asn Ser Leu Glu Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Gly Pro Val Pro Ala His Thr Asp Ala Phe Gln Asp Trp Gly Pro
245 250 255

Gly Ser Met Ala His Val Ser Val Val Pro Val Ser Ser Glu Gly Thr
260 265 270

ES 2 473 621 T3

Pro Ser Arg Glu Pro Val Ala Ser Gly Ser Trp Thr Pro Lys Ala Glu
 275 280 285

Glu Pro Ile His Ala Thr Met Asp Pro Gln Arg Leu Gly Val Leu Ile
 290 295 300

Thr Pro Val Pro Asp Ala Gln Ala Ala Thr Arg Arg Gln Ala Val Gly
 305 310 315 320

Leu Leu Ala Phe Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Gly Val Ala Met Phe
 325 330 335

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>

5 <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>

10 <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>

5 <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>

10 <223> Péptido sintético

<400> 19

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>

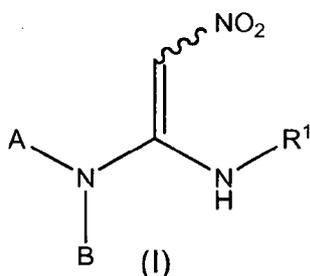
5 <223> Péptido sintético

<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, en la que:

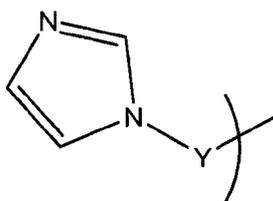
R¹ representa alquilo C₃₋₈, carbociclilo C₃₋₁₂; arilo C₆₋₁₂; heteroarilo C₅₋₁₂; fenilo condensado con carbociclilo C₃₋₁₂ o fenilo condensado con heterociclilo C₃₋₁₂;

en el que cualquiera de los grupos carbociclilo C₃₋₁₂ y heterociclilo C₃₋₁₂ mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo y oxo;

10 y en el que cualquiera de los grupos fenilo, arilo C₆₋₁₂ y heteroarilo C₅₋₁₂ mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -tioalquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂cicloalquilo C₃₋₈, alquenoil C₃₋₆-oxi-, alquinil C₃₋₆-oxi-, -C(O)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NHalquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)Oalquilo C₁₋₆, -SOalquilo C₁₋₄ y -SOcicloalquilo C₃₋₆;

15 o R¹ representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo C₅₋₁₂ monocíclico opcionalmente sustituido en el que cualquiera de los grupos fenilo y heteroarilo C₅₋₁₂ monocíclico mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxi C₁₋₄;

20 A representa



en la que Y representa una cadena de alqueno C₂₋₅, que puede estar opcionalmente sustituida con uno o dos grupos metilo o puede estar opcionalmente sustituida con dos sustituyentes alqueno en la misma posición en la que los dos sustituyentes alqueno están unidos uno a otro formando un grupo espiro-cicloalquilo C₃₋₅; y

25 B representa H o metilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa alquilo C₃₋₈; carbociclilo C₃₋₁₂; arilo C₆₋₁₂; heteroarilo C₅₋₁₂; fenilo condensado con carbociclilo C₃₋₁₂ o fenilo condensado con heterociclilo C₃₋₁₂;

en el que cualquiera de los grupos carbociclilo C₃₋₁₂ y heterociclilo C₃₋₁₂ mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo y oxo;

30 y en el que cualquiera de los grupos fenilo, arilo C₆₋₁₂ y heteroarilo C₅₋₁₂ mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -tioalquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂cicloalquilo C₃₋₈, alquenoil C₃₋₆-oxi-, alquinil C₃₋₆-oxi-, -C(O)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NHalquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquilo C₁₋₄);

35 o R¹ representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo C₅₋₁₂ monocíclico opcionalmente sustituido en el que cualquiera de los grupos fenilo y heteroarilo C₅₋₁₂ monocíclico anteriormente

mencionados puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxi C₁₋₄.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R¹ representa carbociclilo C₃₋₁₂; arilo C₆₋₁₂; heteroarilo C₅₋₁₂; fenilo condensado con carbociclilo C₃₋₁₂ o fenilo condensado con heterociclilo C₃₋₁₂;

5 en el que cualquiera de los grupos carbociclilo C₃₋₁₂ y heterociclilo C₃₋₁₂ mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo y oxo;

10 y en el que cualquiera de los grupos fenilo, arilo C₆₋₁₂ y heteroarilo C₅₋₁₂ mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -tioalquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₃₋₆-oxi-, alquino C₃₋₆-oxi-, -C(O)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NHalquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquilo C₁₋₄);

15 o R¹ representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo C₅₋₁₂ monocíclico opcionalmente sustituido en el que cualquiera de los grupos fenilo y heteroarilo C₅₋₁₂ monocíclico anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxi C₁₋₄.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ representa carbociclilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido.

5. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ representa arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido.

20 6. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ representa fenilo condensado con heterociclilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y representa -(CH₂)₃-.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y representa -(CH₂)₄-.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que B representa H.

10. El compuesto según la reivindicación 1 tal como se ha definido en uno cualquiera de los ejemplos 1 a 12:

- 25 (1) N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-N-butil-2-nitroeteno-1,1-diamina
 (2) N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-ciclohexanamina
 (3) N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)bencenamina
 (4) N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)naftalen-1-amina
 (5) N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)-propilamino)-2-nitrovinil)-4-clorobencenamina
 30 (6) N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)-bencenamina
 (7) N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-4-metoxibencenamina
 (8) N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,3-dihidrobencobenzodioxin-6-amina
 (9) N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)benzodioxol-5-amina
 (10) N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-2,4-dimetoxibencenamina
 35 (11) N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-3,4,5-trimetoxibencenamina
 (12) N-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-nitrovinil)-3,4-dimetoxibencenamina

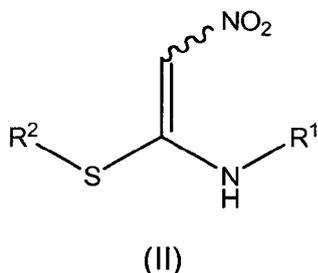
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo de uno cualquiera de los mismos.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como un medicamento.

40 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

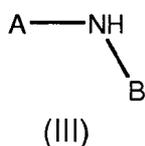
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende adicionalmente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en neuroprotectores, antiparkinsonianos, inhibidores de la deposición de proteína amiloide, inhibidores de la síntesis de beta-amiloide, antidepresivos, ansiolíticos, antiscóticos y fármacos contra la esclerosis múltiple.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 o 13, que comprende adicionalmente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de inhibidores de DPIV o enzimas del tipo DPIV, 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 sigma 1, antagonistas de histamina H3, inmunomoduladores, inmunodepresores o un agente seleccionado del grupo que consiste en Antegren (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 metaloproteinasas de matriz, interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en
- (i) enfermedad de Kennedy, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorectal, 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 la célula, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, alteraciones en el consumo de alimento, alteraciones en el ciclo sueño/vigilia, alteración en la regulación homeostática del metabolismo de la energía, alteración en la función autónoma, alteración en el equilibrio hormonal o alteración en la regulación de fluidos corporales, esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica,
 - (ii) deterioro cognitivo 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.
16. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



en la que R² representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo, y R¹ es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6 a 10,

- con un compuesto de fórmula (III)



en la que A y B son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 10.